Addition nucleophiler Agenzien an 1.3.5-Trinitrobenzol und Nitroheterocyclen

DIETER BÄTZ

1960

Fotodruck Franz Frank, 8 München 13, Zieblandstr. 39

ADDITION NUCLEOPHILER AGENZIEN
AN
1.3.5-TRINITROBENZOL UND NITROHETEROCYCLEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dieter Bätz

aus Berlin

München 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen am: 22.1.1968

Berichterstatter: Professor Dr.Th.Severin

Mitberichterstatter: Professor Dr.H.-D.Stachel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.2.1968

Meinen Eltern
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0108

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil Seite

1. Umsetzungen von Polynitroaromaten mit nucleophilen Agenzien; Ueberblick über bisherige Arbeiten 1

2. Aminoalkylierung von Trinitrocyclohexan 5

3. Umsetzung von 1.3.5-Trinitrobenzol-Keton-Addukten mit Natriumborhydrid, Ammoniumnitrat und Formaldehyd 10

4. Umsetzung von 1.3.5-Trinitrobenzol-Keton-Addukten in alkalischer Lösung mit Natriumborhydrid, Ammoniumnitrat und Formaldehyd 15

5. Bisher beschriebene Anlagerungen nucleophiler Agenzien an N-alkylierte- bzw. N-acylierte stickstoffhaltige Sechsring-Heterocyclen 20

6. Umsetzung von N-Methyl-3-nitro-chinolinium-jodid mit CH-aciden Verbindungen, aromatischen Aminen, Alkoxy- u. Hydroxylionen 30

7. Umsetzung von 3-Nitro-chinolin und N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid mit Natriumborhydrid 46

8. Umlagerung von N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-chinolin- in N-Methyl-3-nitro-1.4-dihydro-chinolin 54

9. Umsetzung von N-Methyl-3-nitro-pyridinium-jodid mit CH-aciden Verbindungen und Natrium-borhydrid 56

10. Zusammenfassung 59

11. Literaturverzeichnis 60

Experimenteller Teil

1. 3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan (15) 63

2. 1-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-propan-2-ol (24) 64

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aza-adamantan-Derivate aus 1.3.5-Trinitrobenzol (5) und Ketonen (Diäthylketon, Cyclohexanon und Cyclopentanon) 65

4. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-pentan-3-ol (25) 65

5. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-cyclo=hexan-1-ol (26) 66

6. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-cyclo=pentan-1-ol (27) 67

7. Oxa-aza-diadamantanderivat (34) 67

8. Oxa-aza-diadamantanderivat (36) 68

9. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von N-Methyl-3-nitrochinoliniumjodid (61) mit CH-aciden Ver=bindungen und aromatischen Aminen in Gegenwart von Alkoholat 69

10. 2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-3-chinolyl)-malonsäure-dimethyl-ester (67) 70

11. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-malonitril (72) 71

12. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-acetessigsäure-äthyl-ester (78) 71

13. 2-Cyano-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-essigsäure-äthyl-ester (79) 72

14. 2-Acetyl-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-acetophenon (80) 72

15. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-3-chinolyl)-malonsäure-diäthyl-ester (81) 73

16. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-2-nitro-acetophenon (82) 73

17. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-indan-1.3-dion (83) 74

18. 4-Anilino-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (95) 75

19. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(p-nitro-anilino)-chinolin (96 75

20. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(o-nitro-anilino)-chinolin (97) 76

21. 4-(p-Brom-anilino)-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (98) 76

22. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(nitro-methyl)-chinolin (77) 77

23. 1.4-Dihydro-4-methoxy-N-methyl-3-nitro-chinolin (84) 77

24. 4-Aethoxy-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (85) 78

25. 1.4-Dihydro-4-isopropoxy-N-methyl-3-nitro-chinolin (86) 79

26. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin-4-ol (93) 79

27. 3-Nitro-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (106) 80

28. N-Methyl-3-nitro-1.2.3.4-etrahydro-chinolin (111) 80

29. N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-chinolin (69) und N-Methyl-3-nitro-1.4-dihydro-chinolin (70) 81

30. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von N-Methyl-3-nitro-pyridiniumjodid (62)mit CH-aciden Verbindungen in Gegenwart von Alkoholat 83

31. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malo=nitril (115) 83

32. 2-Cyano-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-essigsäure-äthyl-ester (116) 84

33. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malon=säure-dimethyl-ester (117) 84

34. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malon=säure-diäthyl-ester (118) 85

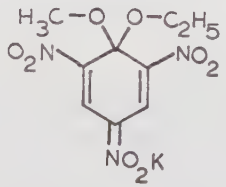
35. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-3-pyridyl)-3-oxo-3-phenyl-propionitril (119) 86

36. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-indan-1-on (120) 86

37. N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-pyridin 87

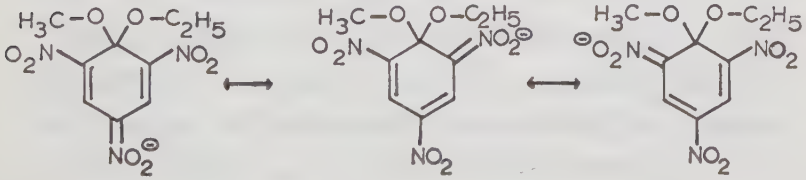
T h e o r e t i s c h e r T e i l

Viele Polynitroaromaten reagieren mit Basen zu intensiv farbigen Produkten. So erhält man z.B. aus 2,4,6-Trinitroanisol und Kaliumäthylat ein rotes Salz. An dieser Verbindung konnte J.Meisenheimer[1] erstmals eine Strukturaufklärung durchführen. Er fand nämlich, daß dieses Salz nach dem Ansäuern die gleiche Mischung von Picryläthern ergibt, wie das mit Säure behandelte Addukt aus 2,4,6-Trinitrophenetol und Kaliummethylat. J. Meisenheimer folgerte daraus, daß die beiden Salze identisch sind und ordnete ihnen die Struktur 1 zu.



1

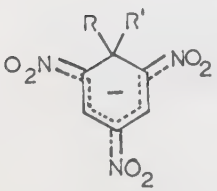
Es ist dies ein Salz, dessen Anion besser durch die mesomeren Grenzformen 1 a-c beschrieben wird:



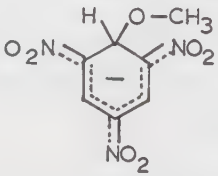
1a 1b 1c

Man bezeichnet heute vielfach Verbindungen des Typs 2, in denen R bzw.R'= -H,-NR_2';-OH oder überhaupt Gruppen sind, die sich an einen Polynitroaromaten angelagert haben, als

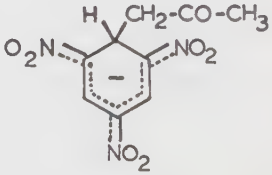
"Meisenheimer Verbindungen." Vor allem mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnte in neuerer Zeit bewiesen werden, daß die von Meisenheimer vermutete Struktur korrekt ist[2-4]. Auch das schon im Jahre 1895 von L.deBruyn und F.H.van Leent[5] isolierte Addukt von Kaliummethylat an 1,3,5-Trinitrobenzol wird als "Meisenheimer Komplex" formuliert (3).



2



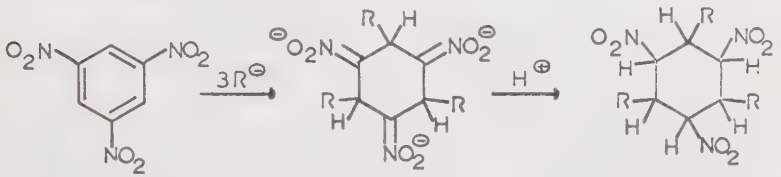
3



4

3 ist relativ instabil und wird z.B. schon durch Wasser zurückgespalten unter Bildung von Trinitrobenzol. In Aceton löst sich 3 mit tiefroter Farbe und aus dieser Lösung läßt sich mit Aether ein dunkelviolettes Salz 4 ausfällen, das wesentlich stabiler gegen Hydrolyse ist als das Ausgangsprodukt.[6] Die Verbindung 4 ist auch gegen Säure recht stabil. Bei Zugabe von Essigsäure zur wässrigen Lösung von 4 z.B. scheidet sich erst nach mehreren Tagen Trinitrobenzol ab, mit Salzsäure dagegen spaltet 4 sofort zurück[7]. Die größere Stabilität von 4 gegenüber 3 läßt sich vielleicht mit der größeren Nucleophilie des Enolations, verglichen mit der des Alkoholations erklären.

Eine Anlagerung dreier Basenäquivalente gelang Th.Severin und R.Schmitz durch den Einsatz von Grignardverbindungen bzw. komplexer Hydridionen als Basen[8].

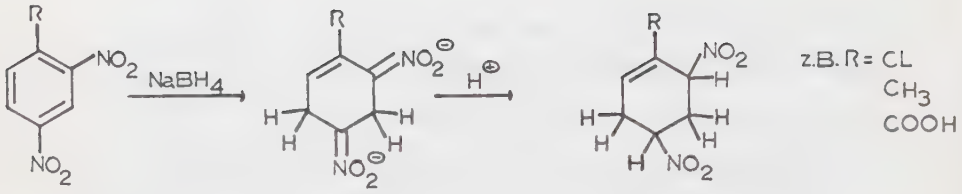


a: R=Alkyl
b: R=H

5 6a-b 7a-b

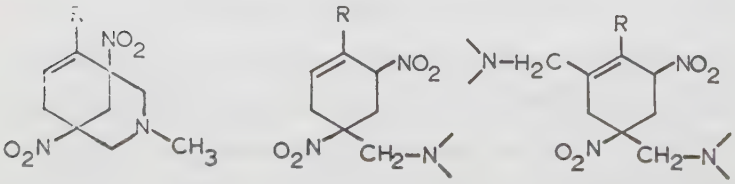
Für die Hydridanlagerung erwies sich Natriumborhydrid als besonders geeignet, weil es aromatische Nitrogruppen erst bei höheren Temperaturen angreift. Es konnten so die Salze von Trinitrocyclohexanen (6a-b) erhalten werden. Alkylgruppen und auch an Kohlenstoff gebundener Wasserstoff bieten keinen guten Angriffspunkt für Protonen. Deshalb rearomatisieren diese Salze (6a - b)beim Ansäuren nicht, sondern liefern die entsprechenden Trinitrocyclohexane 7a - b.

M.Adam[9] zeigte, daß auch m-Dinitrobenzol-Derivate zur Anlagerung von Hydridionen an den aromatischen Kern befähigt sind und die entsprechenden Dinitrocyclohexene liefern (8 - 10).



8 9 10

Die erhaltenen Dinitrocyclohexenderivate sind als CH-acide Verbindungen u.a. in der Lage Mannich-Kondensationen einzugehen. Bei früher beschriebenen Umsetzungen von aliphatischen bzw. alicyclischen Nitroverbindungen mit Formaldehyd und Aminen wurden die Komponenten längere Zeit erhitzt[9]. Abweichend davon ging M.Adam[10] von den mit Natriumborhydrid gewonnenen Salzen (9) aus und setzte sie bei o° mit einer Mischung aus Formaldehyd und primären bzw. sekundären Aminen um. Nach Zugabe von Essigsäure erhielt er gut kristallisierende Mannich-Verbindungen des Typs (11), (12) und (13).

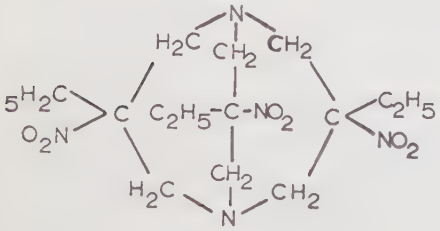


z.B. R = CH_3
COOH
H

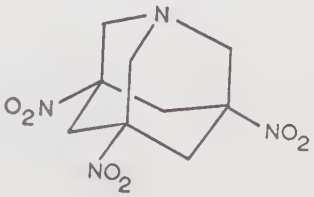
R = H
CL

11 12 13

Aehnliche Aminoalkylierungen sollten auch mit dem aus 5 und Natriumborhydrid gebildeten Salz 6b durchführbar sein. In der Literatur sind Trisaminoalkylierungen beschrieben, so z.B. die Umsetzung von 1-Nitro-propan mit Ammoniak u. Formaldehyd zu dem bicyclischen Produkt 14[11].



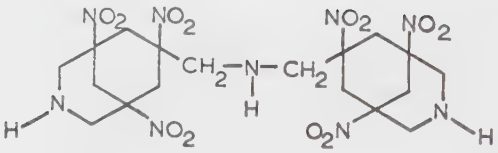
14



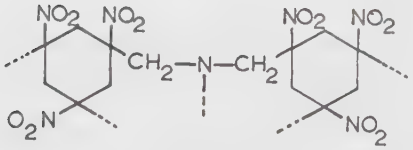
15

In 6b bieten sich drei aci-Nitrogruppierungen zur Absättigung durch eine Mannich-Reaktion an. Trisaminoalkylierung eines Moleküls 6b mit Ammoniak und Formaldehyd sollte die Darstellung des Trinitro-aza-adamantans (15) ermöglichen. Die Bildung von Urotropin läßt sich verhindern durch den Einsatz des Ammoniaks in Form von Ammoniumnitrat. M.Adam[10] hatte die Erfahrung gemacht, daß die von ihm durchgeführten Aminoalkylierungen der aci-Nitrosalze am besten in schwach saurem Medium verliefen. Deshalb sollte auch für die Mannich-Reaktion von 6b ein saures Milieu günstig sein. Als Konkurrenz-Reaktion war dann jedoch mit der Bildung von Trinitrocyclohexan zu rechnen, das man, wie vorher erwähnt, durch Ansäuern aus 6b erhält. Auch das Entstehen dimerer oder hochmolekularer Produkte des Typs 16 bzw. 17 muß in

Betracht gezogen werden.



16



17

Versetzt man ein Gemisch aus Ammoniumnitrat und Formalde= hyd-Lösung mit einer wäßrigen Lösung des Salzes 6b, so läßt sich aus dem Reaktionsgemisch eine farblose kristalline Substanz isolieren. Die Elementaranalyse führt zu der Summenformel $C_9H_{12}N_4O_6$. Die leichte Sublimierbarkeit der Substanz spricht ebenso wie das Ergebnis einer Mole= kulargewichtsbestimmung gegen eine Verbindung vom Typ 17. 16 wäre evtl. sublimierbar, jedoch müßte die Elementarana= lyse einen höheren Stickstoffwert ergeben. Außerdem sollte das IR-Spektrum NH-Banden aufweisen. Demnach ist die Struktur 15 anzunehmen. Der hohe Schmelzpunkt (269-70°) ist für Verbindungen mit Adamantangerüst charakteristisch.

In Uebereinstimmung mit der Konstitution (15) steht auch das IR-Spektrum. Es fehlen die für aromatische Verbindungen zu fordernden Banden im Bereich von 1500-1600/cm. Auch enthält das Spektrum keine Absorption bei 1620-1680/cm und 3000-3100/cm. Bei diesen Frequenzen müßten C=C-Valenz-schwingungen bzw. CH-Valenzschwingungen ungesättigter Substanzen sichtbar sein. Die tertiären Nitrogruppen erkennt man durch eine starke Bande bei 1535/cm und eine zweite bei 1335/cm. Im NMR-Spektrum von 15 (Abb.1) erscheinen zwei Singuletts bei 6.4τ und 6.8τ .

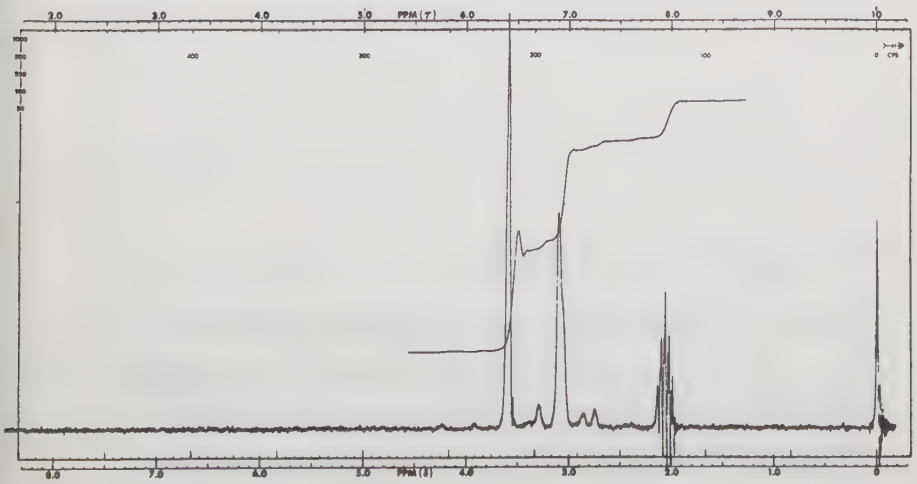


Abb.1 NMR-Spektrum von 15 in Hexadeuteroaceton.
(TMS als innerer Standard)

Die Lichtabsorption des Trinitro-aza-adamantans (15) ist schon unterhalb 300 mμ auffallend stark. Aehnliches wurde aber auch bei anderen Mannichverbindungen von Nitroalkanen beobachtet.

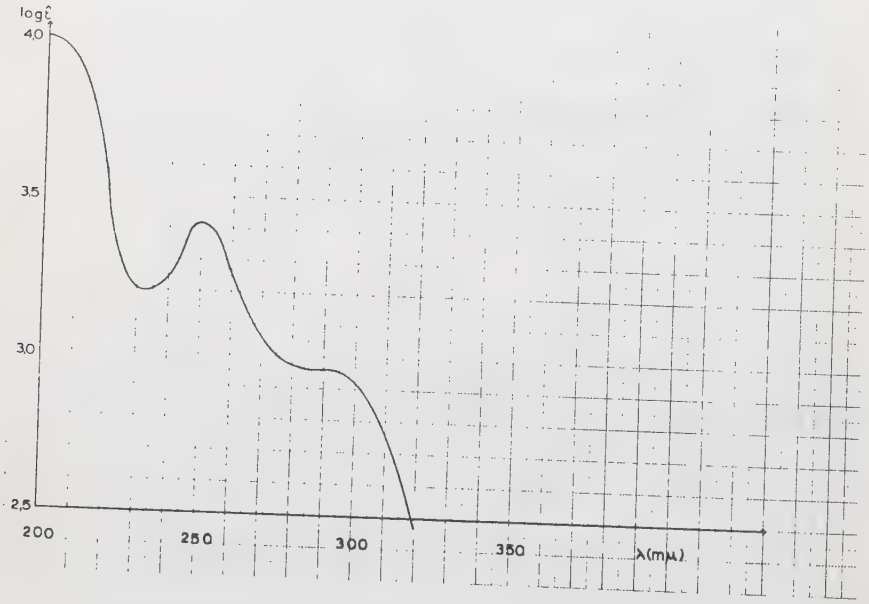
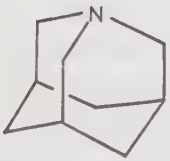


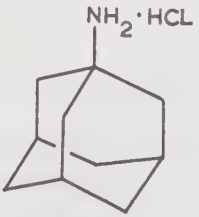
Abb.2 UV-Spektrum von 15 (in Methanol)

Das unsubstituierte 1-Aza-adamantan 18 konnte erstmals von R.Fusco und G.Bianchetti[12] erhalten werden. Als Ausgangsprodukt der langwierigen, über 5 Stufen verlaufenden Synthese diente Trimesinsäure. Das von mir dargestellte

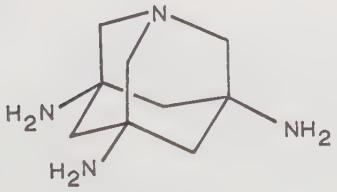
Derivat des 1-Aza-adamantans dagegen ist durch eine "Ein-topfmethode" auf sehr einfachem Wege erhältlich.



18



19

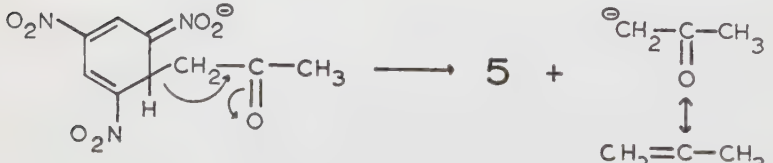


20

In neuerer Zeit wurde von der Pharmazeutischen Firma C.I.Boehringer und Söhne GmbH., Mannheim, das 1-Amino-adamantan-hydrochlorid (19) unter dem Namen Virofral in den Handel gebracht. 19 hat sich als spezifisches Viro-statikum zur oralen Grippe-Prophylaxe bewährt. Aus 15 sollte sich durch Reduktion der Nitrogruppen leicht das

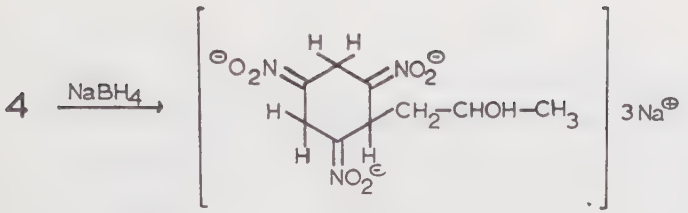
Triaminoderivat 20 darstellen lassen, dessen antiviraler Effekt zu prüfen wäre. Dahinzielende Versuche an weiteren Verbindungen dieses Typs haben gezeigt, daß die Reduktion grundsätzlich durchzuführen ist.

Wie schon vorher erwähnt, ist das von A.Hantzsch und N. Picton dargestellte Addukt 4 nicht sehr stabil. Die Austrittstendenz des Acetonyl-Restes dürfte auf der elektronenanziehenden Wirkung der Carbonylgruppe beruhen. Protonen erleichtern dann natürlich noch die Rückspaltung.



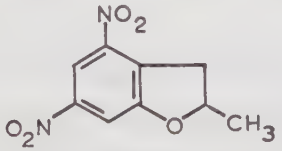
4 5 21

Möglich wäre auch, daß in Lösung ein Gleichgewicht zwischen Ausgangskomponenten und Addukt (4) vorliegt, aus dem durch Säurezugabe das Acetonanion (21) abgefangen wird. Um der Rückspaltung entgegenzuwirken, reduzierten T.Severin und Mitarbeiter[13] die Carbonylgruppe zur Hydroxylgruppe. Das gelingt mit Natriumborhydrid. Dabei lagern sich gleichzeitig Hydridionen an die im Kern verbliebenen Doppelbindungen an und es entsteht das Salz 22.



22

Versuche durch Ansäuern zu einem entsprechend substituierten 1,3,5-Trinitrocyclohexan zu gelangen, hatten bisher keinen Erfolg [7]. Die Oxydation von 22 mit Brom führt zur Rearomatisierung des Ringes, gleichzeitig entsteht unter Austritt einer Nitrogruppe ein Furanring. Es wird das Cumaran-Derivat 23 isoliert.

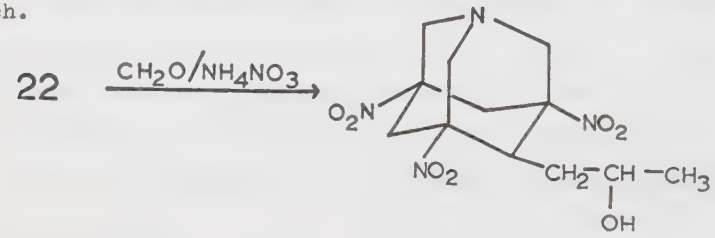


23

Diese Umsetzung liefert zugleich ein Argument für die Struktur des aus 5, Aceton und Alkalien erhaltenen Adduktes 4. Es ist damit gezeigt, daß der Ketonrest mit einer σ-Bindung an den aromatischen Rest gebunden ist. Läge dagegen z.B. ein Elektronen-Donator-Acceptor-Komplex vor, so wäre zu erwarten, daß die Umsetzung mit Natriumborhydrid zur Bildung des unsubstituierten Trinitro-cyclohexan-Salzes (6b) geführt hätte.

Aminoalkylierung des Salzes 6b führte zu 15. Analog läßt sich das Salz des substituierten Trinitrocyclohexans (22) zu einem kristallinen farblosen Produkt umsetzen. Die

Elementaranalyse beweist, daß sich wieder ein tricyclisches Mannichaddukt mit Aza-adamantanstruktur (24) gebildet hat. Auch 24 hat einen recht hohen Schmelzpunkt (204-206°) und läßt sich leicht sublimieren. Die sterische Anordnung des 2-Hydroxypropyl-Restes in der Formulierung 24 ist willkürlich.



24

Das IR-Spektrum stimmt mit der für 24 gefundenen Konstitution überein. Es fehlen wieder Banden in den für ungesättigte oder aromatische Protonen typischen Frequenzbereichen. Die Absorptionen der Nitrogruppen bei 1535 und 1335/cm sind ebenso wie schon in 15 deutlich nach kleineren Frequenzen verschoben. Die Absorptionsbande der OH-Gruppe erscheint bei 3385/cm mit einer Schulter bei 3580/cm.

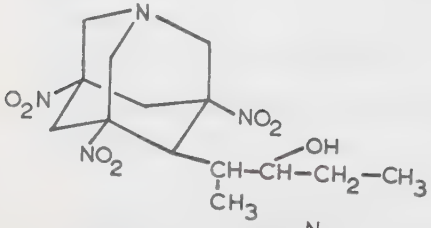
Die Ausbeute beträgt 14% bezogen auf 4. Das Zwischenprodukt 22 wird nicht isoliert, sondern durch die Mannich-Umsetzung aus dem Reaktionsgemisch abgefangen. Die Reduktion der Carbonylgruppe durch Natriumborhydrid verläuft nicht momentan. Die durch die stufenweise Addition der Hydridionen, an die noch im Ring befindlichen Doppelbindungen, entstehenden

Salze sind aber in Laugen nicht stabil, sondern zersetzen sich zu braunen, unbekannten Produkten. Man muß daher schon bei der Bildung von 22 mit erheblichen Verlusten rechnen. Bei der anschliessenden Mannich-Reaktion ist Säure zugegen. Es ist deshalb auch mit der Anlagerung von Protonen an 22 zu rechnen. Diese störende Konkurrenzreaktion führt, wie schon erwähnt, zu bisher nicht definierten Zersetzungsprodukten.

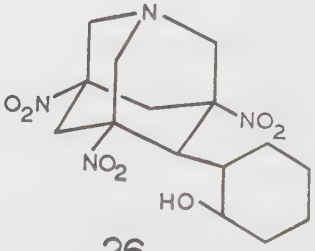
Ich versuchte nun auch andere Keton-Addukte in analoger Weise umzusetzen. Hier stieß ich jedoch schon bei der Darstellung der Salze auf Schwierigkeiten. Während die Acetonolyse des Methylat-Adduktes (3) sehr glatt verlief und praktisch in 100-proz.Ausbeute das kristalline Aceton-Addukt (4) lieferte, erhielt ich mit Diäthylketon und Cyclohexanon in sehr schlechter Ausbeute amorphe bis zähflüssige Produkte, die sich an der Luft schnell zersetzten. Ich wandelte die Umsetzung nun dahingehend ab, daß ich 5 in überschüssigem Keton löste und dann mit stöchiometrischen Mengen Natriummethylat in Methanol versetzte. Jetzt liessen sich mit Aether nahezu quantitativ die krstallinen Keton-Addukte ausfällen. Ueberraschenderweise hatte diese Methode mit Aceton als CH-acider Komponente nur mäßigen Erfolg.Die Strukturen der so dargestellten Addukte ergaben sich aus den weiteren Umsetzungen.

Die Trinitrobenzol-Addukte mit Diäthylketon, Cyclohexanon und Cyclopentanon wurden mit Natriumborhydrid und anschliessend mit Formaldehyd und Ammoniumnitrat zur Reaktion gebracht. Die isolierten kristallinen Substanzen wurden in ihren Strukturen 25, 26 und 27 auch hier durch Elementar-

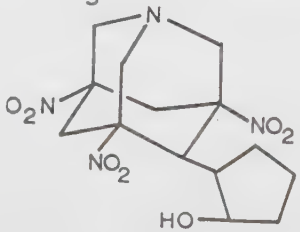
analysen und IR-Spektren bewiesen. Die räumliche Anordnung der reduzierten Keton-Reste in den Abbildungen ist wieder willkürlich.



25

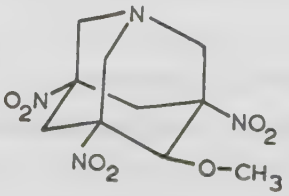


26



27

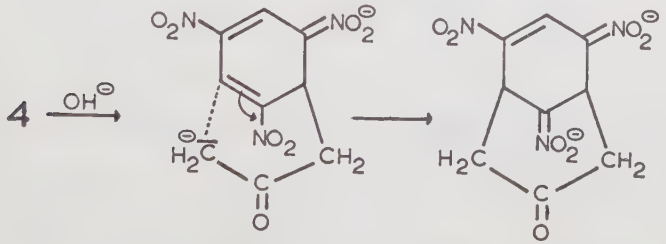
Der Versuch, ein durch eine Methoxygruppe substituiertes Trinitro-aza-adamantan der Struktur 28 zu synthetisieren, gelang nach dieser Methode nicht. Bei der Umsetzung des Adduktes 3 mit Natriumborhydrid entsteht nämlich das Natriumsalz des Trinitrocyclohexans. Der Methylat-Rest wird also durch die stärker basischen Hydridionen verdrängt. Bei der weiteren Aminoalkylierun mit Ammoniak und Formaldehyd entsteht dann wieder 15.

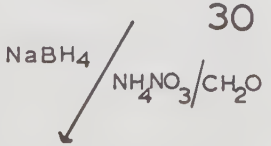


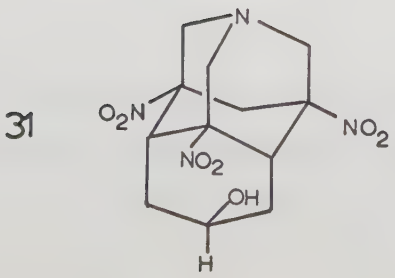
28

In dem Trinitrobenzol-Aceton-Addukt (4) stehen noch weitere durch die Carbonylgruppe aktivierte Protonen zur Verfüfung. Es erschien möglich, daß dieses Addukt in stärker alkalischem Medium ein Proton unter Bildung von 29 abspaltet. Es könnte sich dann weiter das bicyclische Salz 30 bilden.

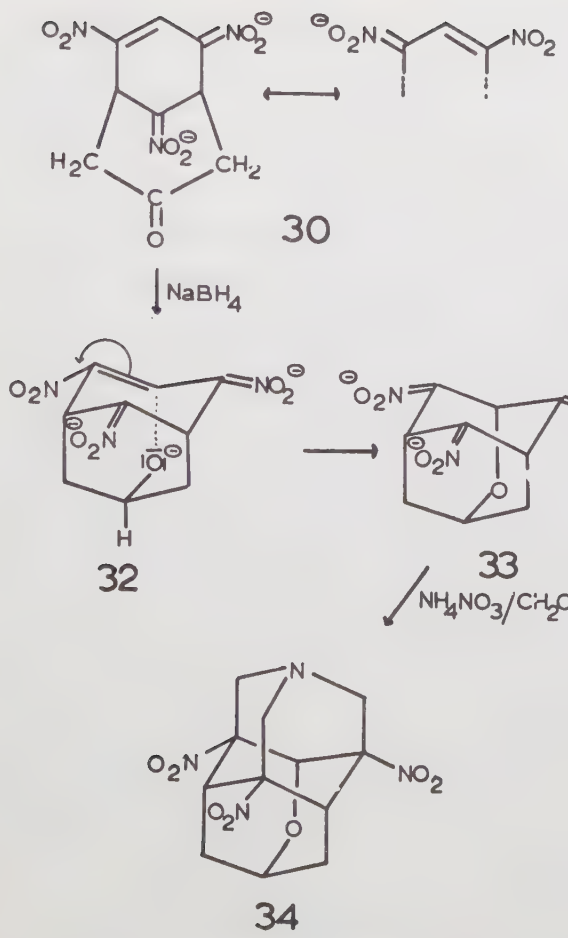
Durch Reduktion mit Borhydrid sollte dann die Carbonylgruppe und die restliche im Ring verbliebene Doppelbindung reduziert und durch die anschliessende Aminoalkylierung die Verbindung 31 dargestellt werden.







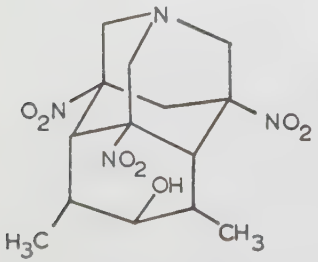
Ich löste 4 in 5-proz. Natronlauge und versetzte erst mit Natriumborhydrid, dann mit einem Gemisch aus Formaldehyd und Ammoniumnitrat. Aus dem entstandenen Niederschlag konnte in geringer Ausbeute eine farblose, kristalline Substanz erhalten werden. Die etwas mühsame Reinigung gelang durch Chromatographie an Aluminiumoxyd, Sublimation im Hochvakuum und Kristallisation aus Aethanol und Essigsäure. Es war eine mit 24 nicht identische Verbindung entstanden. Die Elementaranalyse führt zur Summenformel $C_{12}H_{14}N_4O_7$. Eine Verbindung der Summenformel $C_{12}H_{16}N_4O_2$ (31) müßte 2 H-Atome mehr enthalten. Auffällig ist weiterhin, daß das IR-Spektrum weder eine OH- noch eine Carbonylbande zeigt. Der aus Aceton stammende Sauerstoff muß also in Aetherbindung vorliegen. Gegen ein hochmolekulares Produkt spricht wieder die leichte Sublimierbarkeit trotz des hohen Schmelzpunktes (301-303°). Auf Grund dieser Befunde schlage ich für die erhaltene Verbindung die Formulierung 34 vor. Allein auf Grund der Elementaranalyse läßt sich allerdings keine klare Entscheidung zwischen 31 und 34 treffen, da die Unterschiede in den einzelnen "H"-Werten zu gering sind. (31 enthielt 4,9% Wasserstoff, 34 enthält 4,3% Wasserstoff und für die erhaltene Substanz wurden Werte zwischen 4,0 und 4,1% gefunden). Ein NMR-spektroskopischer Beweis konnte bisher noch nicht geliefert werden, da wegen der schlechten Löslichkeit von 34 kein gutes Spektrum aufgenommen wurde.



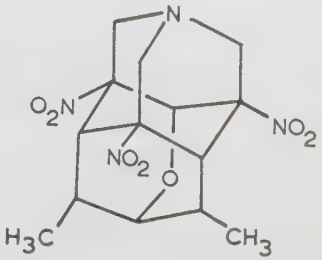
Die Reaktion (4→34) wird folgendermaßen ablaufen:
In alkalischem Milieu kommt es zur Ablösung eines Protons vom Acetonrest. Das entstandene Anion addiert sich an eine im Ring verbliebene, durch eine Nitrogruppe aktivierte

Doppelbindung zu 30. Bei der Zugabe von Natriumborhydrid kommt es nun nicht -wie eigentlich erwartet- zunächst zur Reduktion der noch im Ring des ursprünglichen Polynitro-aromaten verbliebenen Doppelbindung. Die starke Resonanz-stabilisierung des vorliegenden aci-Dinitro-cyclohexensystems (30a und b) verhindert eine rasche Hydridanlagerung. Die Reduktion der Carbonylgruppe läßt ein sekundäres Alkoholat-Anion entstehen (32), das sich nun seinerseits unter Aus-bildung einer Aetherbindung addiert (33). Es erscheint wi-derspüchlich, daß das normalerweise stärker nucleophile Hydridion nicht bevorzugt addiert wird. Zieht man jedoch in Betracht, daß durch die Aetherbildung ein Adamantange-rüst (33) entsteht, so wird die Reaktion verständlich.

Ebenso läßt sich das Trinitrobenzol-Diäthylketon-Addukt zu einer kristallinen Substanz umsetzen.



35



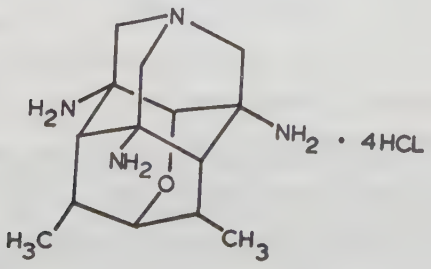
36

Die Argumentation für die Struktur 36 ist ähnlich wie die für 34. Mischschmelzpunkt mit der offenkettigen Verbindung 25 führt zu einer Depression. Die Elementaranalyse erlaubt

keine Entscheidung zwischen der Zusammensetzung $C_{14}H_{18}N_4O_7$ (36)und $C_{14}H_{20}N_4O_7$ (35). Im IR-Spektrum fehlen jedoch für OH- und CO-Gruppen charakteristische Banden.

Auch 36 ist bei 0,1 Torr und etwa 250° ohne Zersetzung sublimierbar. Erwähnt sei noch die Aehnlichkeit des IR-Spektrums -ebenso bei 34 - mit den IR-Spektren der übrigen von mir dargestellten Substanzen mit Adamantanstruktu

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurde 36 mit Zinn(II)-chlo= rid/konz.Salzsäure behandelt. Nach der Aufarbeitung konnte eine hygroskopische, kristalline Substanz isoliert werden. Das IR-Spektrum zeigt, daß die Nitrogruppen reduziert wor= den sind. Die Elementaranalyse stimmt jedoch nicht genau mit der erwarteten Struktur 37 überein. Man errechnet die Summenformel $C_{14}H_{29}N_4O_1Cl_5$. Demnach enthielt die Substanz 5 Moleküle Chlorwasserstoff. Auch nach einer erneuten Trocknung im Hochvakuum stimmen die gefundenen Werte der Elementaranalyse nicht eindeutig mit den für 37 berechneten überein.



37

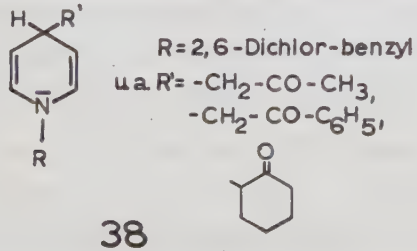
Die Anlagerung von Basen an Aromaten wird ermöglicht durch die stark elektronenanziehenden Nitrogruppen. Dabei ist zu beachten, daß eine Nitrogruppe für die Aktivierung des Aromaten nicht ausreicht. So läßt sich eine Anlagerung auf dem Wege der Michael-Addition an Nitrobenzol nur schwer erreichen. Sehr viel besser untersucht und seit langem bekannt, sind Anlagerungen von Basen an einige heterocyclische Ringsysteme. Im Pyridin z.B. ist der elektronenanziehende Effekt des Ring-Stickstoffes vergleichbar mit dem der Nitrogruppe. Dieser bewirkt eine Elektronenverarmung, vor allem in 2- und 4-Stellung und begünstigt Angriffe nucleophiler Agenzien. Derartige Umsetzungen sind z.B. die Aminierung mit Natriumamid nach Tschitschibabin und die von Ziegler untersuchte Phenylierung mit Phenyllithium. In Pyridiniumverbindungen sind die elektrophilen Eigenschaften in 2- und 4-Stellung viel stärker ausgeprägt. Für die Anlagerung von Basen sind diese Salze dem Nitrobenzol weit überlegen.

Pyridiniumverbindungen, die am Stickstoff stark elektronenziehende Gruppen tragen, können bei der Einwirkung nucleophiler Reagenzien gespalten werden. Zu einer derartigen Ringöffnung kommt es z.B., wenn man N-Methylanilin auf N-Cyanpyridinium-bromid einwirken läßt. Das entstehende König'sche Salz und der daraus mit Laugen gewonnene Zinke-Aldehyd sind bekanntlich Verbindungen von großem synthetischen Wert. Besonders gut untersucht sind Hydridanlagerungen an Pyridiniumverbindungen. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Biochemie. Erinnert sei hier nur an die Pyridinnucleotide DPN und TPN

mit den Nicotinamidgruppen als Wasserstoffacceptoren.

Im Pyridin, Chinolin und Acridin kommt es in dieser Reihenfolge zur Abnahme des aromatischen Charakters im Stickstoff-tragenden Ring. Die elektrophilen Eigenschaften von Pyridin und Pyridiniumverbindungen findet man jedoch in vergleichbarem Maße bei den entsprechenden Chinolin bzw. Acridinverbindungen wieder.

In der Literatur sind auch eine ganze Reihe von Anlagerungen CH-acider Verbindungen an N-alkylierte Pyridinium- bzw. Chinolinium- und Acridinium-Salze beschrieben. Kristalline Vertreter der 1.4-Dihydroverbindungen (38) konnten F.Kröhnke[14] und Mitarbeiter isolieren. Sie erhielten sie durch Umsetzung von Pyridinium-Salzen mit Ketonen in Gegenwart von Basen.

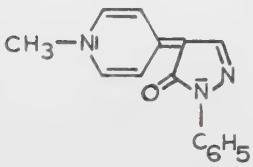


38

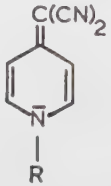
39

Diese Dihydroverbindungen erwiesen sich jedoch als recht unbeständig und liessen sich leicht zu den entsprechenden stabilen Dehydroverbindungen 39 oxydieren. Verbindungen vom Typ 39 in den R für verschiedene Alkylgruppen geschrieben ist und die Gruppierung $\rangle C=CH-R'$ durch Kondensation einer aktivierten

Methylgruppe mit der Pyridinium-Verbindung entstanden ist, sind in großer Zahl dargestellt worden.



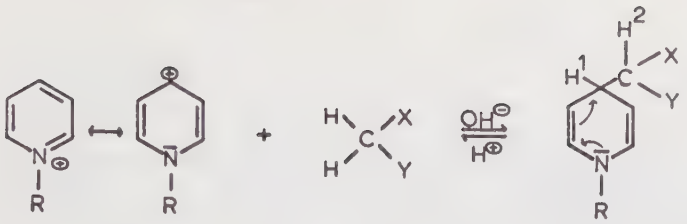
40



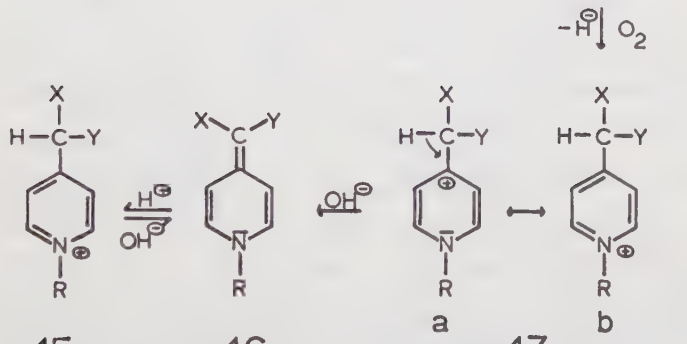
41

42

In den Beispielen 40 und 41 sind es aktivierte Methylen= gruppen, die mit der Pyridinium-Verbindung kondensierten, ebenso in 42.Es gilt als sicher, daß bei allen Reaktionen CH-acider Verbindungen mit Pyridinium-Salzen (43) in al= kalischem Medium -hier mit einem Reaktionspartner formu= liert, dessen Methylengruppe durch elektronegative Sub= stituenten x und y aktiviert ist- die entsprechende Dihy= droverbindung 44 entsteht. Säuren spalten 44 sofort wieder in die Ausgangskomponenten. Der durch die Aromatisierung erzielte Energiegewinn macht die Rückspaltung verständlich.



43 44

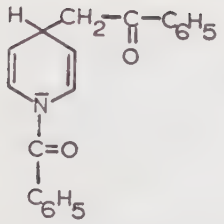


45 46 47

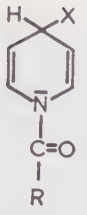
Die Empfindlichkeit von 44 gegenüber Oxydationsmitteln, besonders in Gegenwart von Alkalien, ist nun offenbar so zu erklären, daß das Ablösen des Wasserstoffs H^1 in 44 als Hydridion durch den Elektronenschub des Stickstoffes, der ja jetzt als tertiäres Amin vorliegt, unterstützt wird. Das durch Protonen-Abspaltung von der aktiviert Methingruppe entstehende freie Elektronenpaar ist in der Lage, die in 47a auftretende Lücke zu schliessen. Es entsteht so die Verbindung 46, die gegen Oxydationsmittel und Alkalien relativ stabil ist. Säuren spalten jetzt nicht mehr zurück in die Ausgangskomponenten, sondern liefern Salze (45), in denen der Pyridinring wieder aromatisch ist. Es wäre auch denkbar, daß zuerst das Proton H^2 abgespalten wird und das freie Elektronenpaar des gebildeten Anions, unterstützt von dem elektronenliefernden Stickstoff, das

Hydridion verdrängt. Auch ein gleichzeitiger Ablauf wäre zu diskutieren. Nicht auszuschliessen ist außerdem ein Radikalmechanismus; für einen solchen sprechen z.B. Beobachtungen, daß die Zersetzung der Dihydroverbindungen in der Chinolin-Reihe besonders leicht unter Lichteinwirkung eintritt[15]. Wird nun das freie Elektronenpaar des Stickstoffes von der am Pyridin-Stickstoff haftenden Gruppe beansprucht, so wird hierdurch die Abspaltung des Hydrid-Wasserstoffes erschwert. Das dürfte der Grund für die Stabilität N-acylierter 1,4-Dihydroverbindungen sein. So läßt sich z.B. 1-Benzoyl-4-phenacyl-1,4-dihydro-pyridin (48) auch nicht durch Oxydationsmittel, wie p-Nitrosodiemthylanilin oder Kaliumpermanganat zur Dehydroverbindung oxydieren[14].

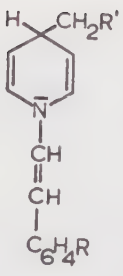
48 wurde von Claisen und Haase[16] schon 1903 durch mehrmonatiges Stehenlassen von N-Benzoyl-pyridiniumchlorid, Acetophenon und Alkali als kristalline Substanz erhalten, die Struktur jedoch erst 1951 von W.von Doering und W.E. Mc.Even [17] aufgeklärt.



48

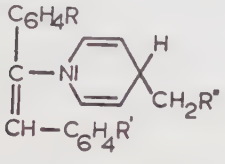


49



R=p-od. m-NO_2
R'= $COCH_3$ od. NO_2

50



z.B. R=p-NO_2
" R'= NO_2
" R'= $COCH_3$

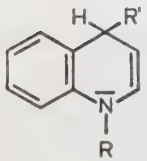
51

N-acylierte Dihydroverbindungen vom Typ 49 - X steht hier für die Reste der verschiedenen CH-aciden Verbindungen - sind in der Literatur mehrfach beschrieben. Sie werden alle durch Säuren in ihre Ausgangskomponenten zurückgespalten. Stabile Dihydroverbindungen wurden auch dann erhalten, wenn am Ring-Stickstoff ein Styryl- oder Stillbyl-Rest haftet, in denen die Benzolringe durch Nitrogruppen substituiert sind (50 und 51)[18]. Während 50 durch Nitrosodiemthylanilin zu dem entsprechenden Dehydrokörper oxydiert wird, gelingt dies bei 51 nicht. Eine Oxydation ist allerdings wieder möglich, wenn die Nitrogruppe R' durch einen elektronen= liefernden Substituenten, z.B. eine Methoxygruppe ersetzt wird.

Ob die für 50 und 51 vorgeschlagene 1,4-Konstitution tat= sächlich zutrifft oder evtl. 1,2-Dihydro-Verbindungen vor= liegen, ist noch nicht eindeutig bewiesen. Zwar konnte die

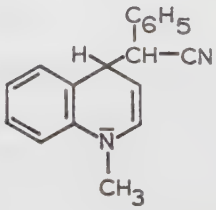
Struktur der durch Oxydation erhaltenen Dehydroderivate gesichert werden; es wurden aber Beobachtungen gemacht, die darauf hinweisen, daß ein Rest während der Oxydation wandern kann[18].

In der Chinolinium-Reihe ist die Zahl der isolierten stabilen Dihydroverbindungen noch größer. Bereits F. Kröhnke und J.Vogt[15] haben zahlreiche derartige Verbindungen (52) mit verschiedenen Substituenten dargestellt.

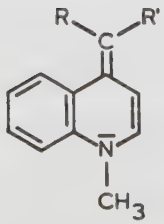


z.B. R = CH_3
$CH_2-C_6H_5$
2,6-Dichlor-benzyl
R' = $CH_2COC_6H_5$
$CH(C_6H_5)COC_6H_5$

52



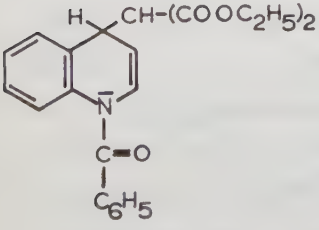
53



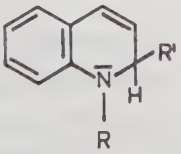
z.B. R = H, R' = NO_2
R = CN, R' = CN
R = CN, R' = $COOC_2H_5$

54

Auch hier ist nicht eindeutig geklärt, ob tatsächlich 1,4- oder 1,2-Dihydroverbindungen vorliegen. Dagegen konnte N.J.Leonard und R.L. Foster[19] zeigen, daß es sich bei dem von A.Kaufmann[20] erhaltenen Reaktionsprodukt aus N-Methyl-chinolinium-jodid, Phenyl-acetonitril und Alkali, um die 1,4-Dihydroverbindung 53 handelt. Die Dihydroderivate wurden teilweise durch p-Nitrosodimethylanilin, Kaliumpermanganat oder auch Luftsauerstoff zu den Dehydrokörpern oxydiert[15]. Häufig wurden bei derartigen Umsetzungen direkt die dehydrierten Produkte (54) erhalten[21].
Wurden 1,3-Diketone, β-Ketosäureester oder Malonester als CH-acide Verbindungen eingesetzt, so führten die Umsetzungen nicht zu isolierbaren Kondensationsprodukten[15)21)].
N-acylierte Chinolinium-Salze reagieren dagegen in der gewünschten Weise mit Malonestern. So konnten H.v.Dobeneck und W.Goltsche[22] die Verbindung 55 als kristallines 1,4-Dihydroderivat darstellen. Wie die genannten Forscher weiter mitteilen, kondensieren Malodinitril, Acetylaceton, Cyanessigester und Benzoylcyanid mit N-Acyl-chinolinium-chlorid in 1,2-Stellung (56).



55

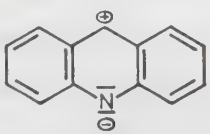


56

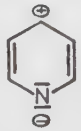
R= $COCH_3$
od. COC_6H_5
R'=$CH(CN)_2$
$CH(CN)COOCH_3$
$CH(CN)C_6H_4$
$CH(COCH_3)_2$

Zu dieser Annahme kommen sie jedoch lediglich auf Grund der Tatsache, daß einige CH-acide Verbindungen mit 4-Methyl-Chinolin und Benzoylchlorid kristalline Verbindungen ergeben, mit 2-Methylchinolin jedoch keine Umsetzung zu beobachten ist.

Schliesslich ist noch das Acridin als stickstoffhaltiger Heterocyclus zu erwähnen. Von den mesomeren Grenzstrukturen des Acridins ist die zwitterionische (57) erheblich mehr am Grundzustand beteiligt als zum Beispiel die entsprechende (58) beim Pyridin.

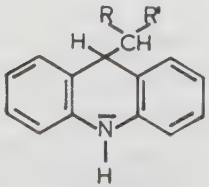


57



58

Das hat zur Folge, daß Acridin mit aktiven Methylenverbindungen, wie Acetylaceton, Benzoylessigester, Nitromethan und Malonester schon ohne Zusatz von Alkali relativ stabile, kristalline Verbindungen mit 9,10-Dihydro-acridin-struktur ergibt (59)[23].



59

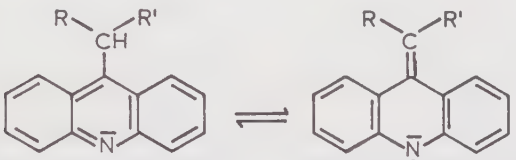
z.B. R=R'=$COCH_3$

R=COC_6H_5, R'=$COOC_2H_5$

R=H, R'=NO_2

R=R'=$COOC_2H_5$

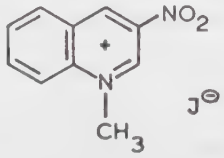
In polaren Lösungsmitteln tritt rasch Zerfall in die Ausgangskomponenten ein. Bleitetraacetat dehydriert zu den 9-substituierten Acridinen (60).



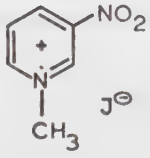
60

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Oniumsalze stickstoffhaltiger Sechsring-Heterocyclen im allgemeinen in der Lage sind C^{H}-acide Verbindungen zu säureempfindlichen Anlagerungsprodukten aufzunehmen. Die Stabilität dieser Dihydroverbindungen gegenüber Oxydationsmitteln ist unterschiedlich und hängt hauptsächlich vom Charakter des am Ring-Stickstoff haftenden Substituenten ab. Handelt es sich dabei um einfache Alkylgruppen, so gelingt es häufig nicht die als Zwischenprodukt auftretende Dihydroverbindung zu fassen, da sie schon vom Luftsauerstoff dehydriert wird. Man isoliert dann meist die um 2 H-Atome ärmere Dehydroverbindung. N-acylierte Pyridinium- und Chinoliniumsalze dagegen bilden stabile Dihydroverbindungen. Als in ihrem Verhalten gegenüber Oxydationsmitteln zwischen diesen Gruppen liegend, sind die von F.Kröhnke und Mitarbeitern dargestellten N-Stilbyl- und N-Styryl-Pyridiniumsalze bzw. die daraus entstehenden Dihydroverbindungen zu betrachten. 1,3-Dicarbonylverbindungen lassen sich nur an solche Pyridinium- oder

Chinolinium-Salze anlagern, die am Stickstoff durch elektronegative Reste substituiert sind.

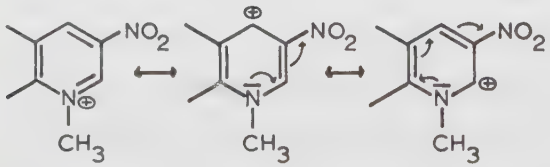


61

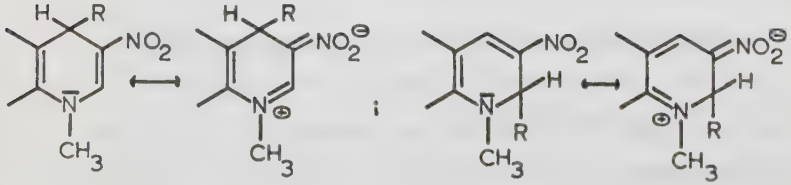


62

Verglichen mit unsubstituierten Chinolinium- und Pyridinium-Salzen liessen die 3-Nitro-Derivate 61 und 62 eine erhöhte Additionsbereitschaft erwarten. Die durch die Oniumsalzbildung erzielte Anlagerungsbereitschaft in 2- und 4-Stellung sollte durch die elektronenziehende Nitrogruppe noch erheblich verstärkt werden.



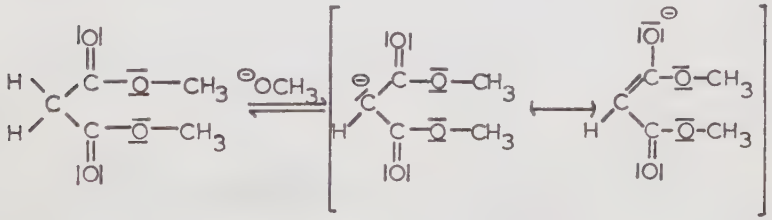
In den gebildeten 1,4- bzw. 1,2-Dihydroverbindungen (63 u. 64) wiederum war wegen der starken Resonanzstabilisierung zwischen Enamin- und der Nitrogruppierung mit einer größeren Stabilität zu rechnen.



63 64

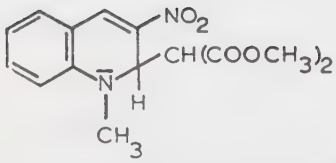
Kröhnke und Mitarbeiter hatten bei ihren Untersuchungen auch das der Verbindung 62 ähnliche 3-Cyan-Pyridinium-Salz eingesetzt, aber keine kristallisierten Produkte erhalten[14].

Ich versetzte eine methanolische Lösung von 61 und Malonsäuredimethylester mit Natriummethylat in Methanol und konnte eine kristalline, bei 170° scharf schmelzende Substanz isolieren. Die Elementaranalyse ergab die Summenformel $C_{15}H_{16}N_2O_6$. Das IR-Spektrum bestätigt, daß sich das in alkalischer Lösung vorliegende Anion 65 an eine durch den positiven Stickstoff und zusätzlich durch die Nitrogruppe aktivierte Doppelbindung des Chinolinkerns angelagert hat.

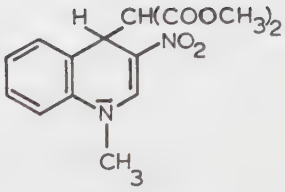


65

In 61 kommen sowohl die α- als auch die γ-Position für eine derartige CC-Verknüpfung in Frage. Elementaranalyse und IR-Spektrum lassen eine Aussage darüber, ob 66 oder 67 entstanden ist, nicht zu. Die Ausbeute hängt offenbar von der Reaktionszeit ab, denn nach 40 Min. lag sie bei 80%, nach 5 Min. nur bei etwa 20%.



66



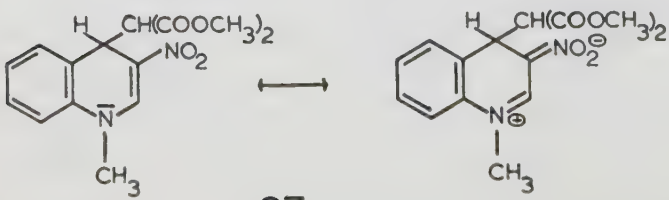
67

Es soll nun erörtert werden, welche der beiden Verbindungen 66 oder 67 tatsächlich gebildet worden ist. Im 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (68) liegt eine Verbindung mit einem konjugierten System vor, das dem von 67 sehr ähnlich ist. 68 ist stark polar und läßt sich z.B. mit Methylenchlorid nicht aus Wasser ausschütteln. Die starke Polarität ist gleichbedeutend mit einem verstärkten Anteil der mesomeren Grenzform 68b.

a b

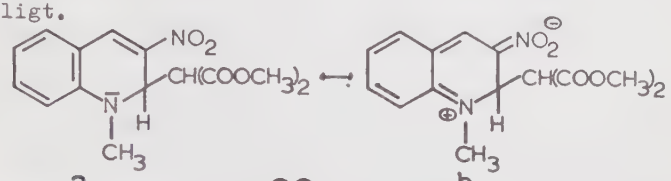
68

Es ist also anzunehmen, daß auch in dem 1.4-Dihydroderivat 67 die am Grundzustand beteiligte Grenzform 67b in starkem Maße zur Stabilisierung beiträgt.



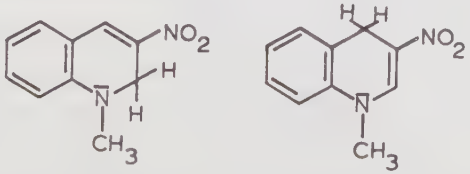
a 67 b

Ein in 66b formuliertes ortho-chinoides System ist dagegen energetisch ungünstiger und daher in geringerem Maße beteiligt.



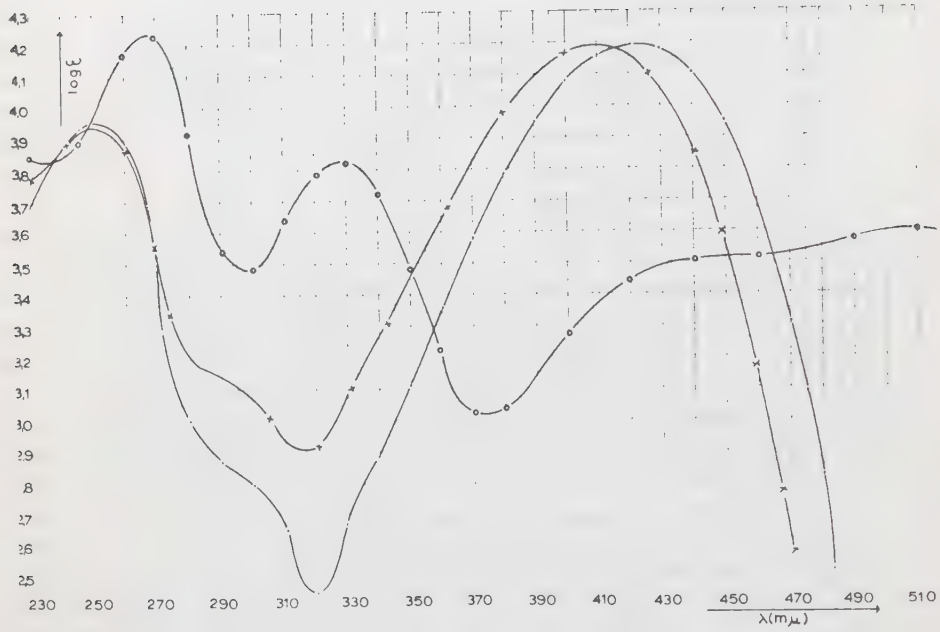
a 66 b

Man sollte also für das 1,4-Derivat eine größere Stabilität erwarten. Eine Entscheidung, welche der beiden Verbindungen tatsächlich vorliegt, müsste sich auf Grund von Lichtabsorptionsmessungen treffen lassen. Wie in einem späteren Teil der Arbeit ausführlich beschrieben wird, gelang mir durch Hydridanlagerung an 61 die Darstellung von 69 und 70.



69 70

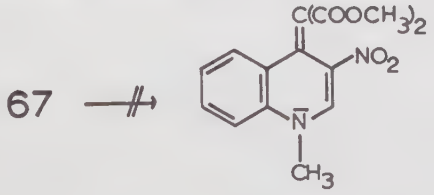
Die farbgebenden Systeme von 70 und 67 einerseits, sowie von 69 und 66 andererseits sind nahezu gleich. Die 1,4-Dihydroverbindung (70) ist eine gelbe kristalline Substanz, ihr UV-Spektrum zeigt Maxima bei 420 und 250 mμ.
Die 1,2-Dihydroverbindung (69) dagegen besteht aus tiefvioletten Kristallen und absorbiert schon bei 510 mμ. Zwei weitere Maxima liegen bei 330 und 270 mμ.
Das längstwellige Maximum der Substanz, deren Struktur zu beweisen ist, liegt bei 410 mμ, ein weiteres zweites bei 250 mμ.



Abbild. 3 -.-.- UV-Spektrum von 70 (in Methanol)
-x-x- UV-Spektrum von 67 (in Methanol)
-o-o- UV-Spektrum von 69 (in Methanol)

Ein Vergleich dieser 3 Spektren zeigt, daß es sich bei dem aus 61 und Malonsäuredimethylester dargestellten Produkt um die 1,4-Dihydroverbindung 67 handelt.

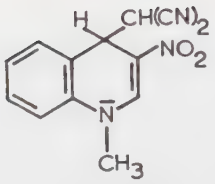
Bei der Darstellung von 67 fällt eine im Reaktionsverlauf auftretende Farbänderung auf. Tropft man nämlich zu der gerührten Lösung von 61 und der CH-aciden Verbindung langsam die Alkoholatlösung zu, so beobachtet man sofort eine starke Rotfärbung des Reaktionsgemisches, die sich rasch zum Gelben hin verändert. Das isolierte Produkt 67 ist dann gelb. Die eben beschriebene Farbänderung liesse sich damit erklären, daß zuerst das rote 2-Addukt entsteht, das sich schnell in die stabilere 1,4 Dihydroverbindung umlagert. Versuche 67 zu der entsprechenden Dehydroverbindung 71 zu oxydieren hatten keinen Erfolg.



71

Als Oxydationsmittel wurden eingesetzt: Kaliumpermanganat, Kaliumferricyanid, p-Nitrosodimethylanilin und Luftsauerstoff in alkalischem Medium.

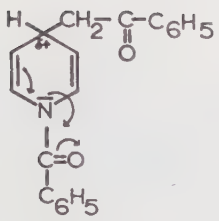
Wird Malodinitril mit N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid (61) und Natriummethylat zur Reaktion gebracht, so isoliert man auch hier in guter Ausbeute eine gelbe, kristalline Substanz. Beim Eintropfen der Alkoholatlösung fällt wieder die zunächst sichtbare Rotfärbung der Reaktionsflüssigkeit auf. Wie Elementaranalyse und das IR-Spektrum zeigen, ist das der Verbindung 67 entsprechende Malodinitrilderivat 72 entstanden.



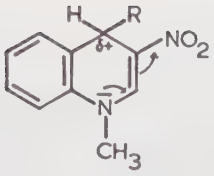
72

Im IR-Spektrum erscheint -wie schon im Spektrum der Verbindung 67- eine starke Bande bei 1630/cm, die der konjugierten CC-Doppelbindung zugeordnet wird. Dehydrierungsversuche hatten auch in diesem Falle keinen Erfolg.

Leonard und Foster erhielten bei der Umsetzung von N-Methylchinoliniumjodid mit Malodinitril und Natriumalkoholat den Dehydrokörper. Die als Zwischenstufe auftretende Dihydroverbindung ist also schon durch Luftsauerstoff oxydiert worden. Setzten sie Malonester als CH-acide Verbindungen ein, so gelang es Ihnen nicht irgend ein Kondensationsprodukt zu isolieren[21]. Die Darstellung von 72 bestätigt, daß der zusätzliche elektronenziehende Effekt der Nitrogruppe die Aufnahmebereitschaft des Chinolinium-Kations gegenüber Carbanionen verstärkt. Auch das negative Ergebnis der Dehydrierungsversuche entspricht den Erwartungen. Wie vorher beschrieben, gelang es z.B. nicht, die N-benzoylierte Verbindung 48 zu dehydrieren. Das wurde zurückgeführt auf die elektronenziehende Wirkung der am Stickstoff haftenden Carbonylgruppe, die eine Elektronenverarmung im Pyridin-Ring hervorruft und so die Hydridabspaltung erschwert.



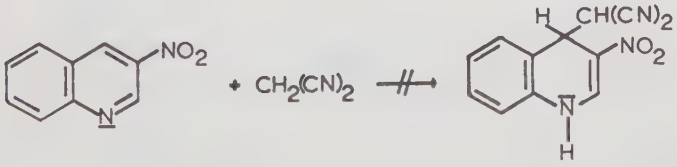
48



73

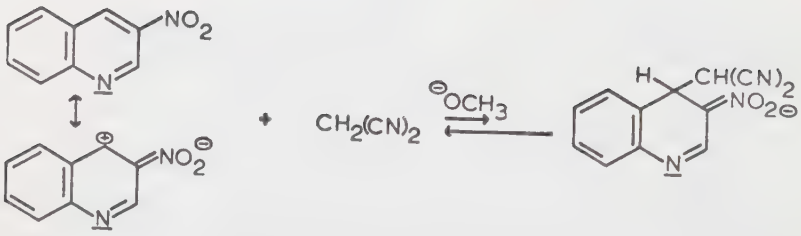
Auf gleiche Weise macht sich die am Ring stehende mesomeriefähige Nitrogruppe in den verschiedenen Dihydroverbindungen (73), die durch Anlagerung an 61 entstehen, bemerkbar.

An Acridin lagern sich CH-acide Verbindungen zu den kristallinen recht stabilen 9,10-Dihydroderivaten 59 an[22]. In gleicher Weise versuchte ich das nicht methylierte 3-Nitrochinolin (74) mit Nitromethan, Malonester und Malodinitril umzusetzen (74 → 75), konnte jedoch auch beim Erhitzen keine Reaktion beobachten. Aus dem Reaktionsgemisch fiel nach dem Abkühlen quantitativ schmelzpunktreines Ausgangsmaterial (74) aus.



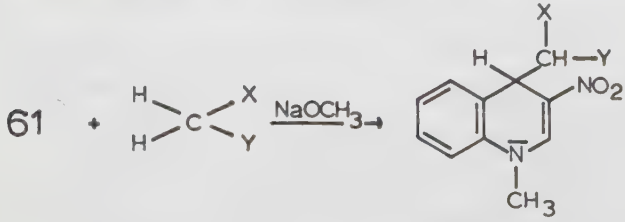
74 75

Auch bei Alkalizugabe wurde unter verschiedensten Versuchsbedingungen nur 74 isoliert; in allen Fällen nahezu quantitativ. Die jetzt allerdings auftretende starke Färbung der Reaktionsläsung deutet auf folgendes Gleichgewicht hin:



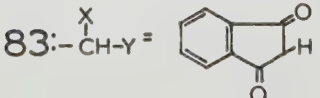
74 76

Nach der vorher beschriebenen Methode, die zur Darstellung der Dihydrokörper 67 bzw. 72 führte, setzte ich N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid (61) mit Nitromethan, Acetessig=ester, Cyanessigester, Benzoylaceton, Malonsäurediäthylester und ω-Nitro-acetophenon um und kam zu ganz analogen Ergeb=nissen. Die verschiedenen Verbindungen (77 - 82)sind dem Formelschema zu entnehmen. Es sind ausnahmslos gelbe kristal-line Produkte. Der meist unscharfe Schmelzpunkt ist wohl auf einen rückläufigen Zerfall beim Erhitzen zurückzuführen.



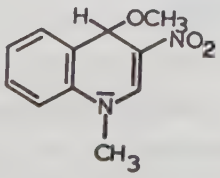
77-83

77: X=H, Y=NO_2
78: X=$COCH_3$, Y=$COOC_2H_5$
79: X=CN, Y=$COOC_2H_5$
80: X=$COCH_3$, Y=COC_6H_5
81: X=$COOC_2H_5$, Y=X
82: X=NO_2, Y=COC_6H_5



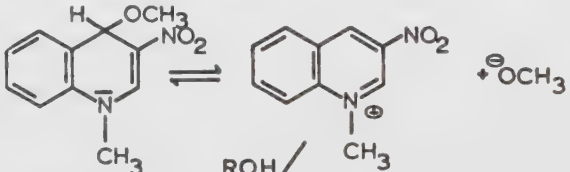
61 wurde auch mit 1,3-Indandion umgesetzt. Hier fallen schon ohne Zusatz von Alkoholat gelbe Kristalle aus der Reaktionslösung aus; bei Zusatz von Alkoholat war die Ausbeute jedoch beträchtlich höher. Elementaranalyse und auch IR- u.UV-Sprektren sprechen für ein analoges 1,4-Dihydroderivat. Auffallend ist jedoch die Beständigkeit der Substanz gegenüber Säuren. Möglicherweise liegt die Verbindung als Salz vor.

Mit Aceton als CH-acider Komponente isolierte ich eine kristalline Substanz, in deren IR-Spektrum überraschenderweise keine Carbonylbande enthalten war. Die Elementaranalyse zeigte, daß sich statt des Acetonylrestes das Alkoholation zur Verbindung 84 angelagert hatte. Offensichtlich ist Aceton nicht sauer genug um von Alkoholatanionen, in einem Ueberschuß von Alkohol, in genügendem Maße in das Acetonatanion überführt zu werden. Somit bieten sich vorwiegend Alkoholationen zur Anlagerung an das Chinolinium-salz an. Auch mit Acetophenon, o-, p- oder m-Nitroacetophenon, Cyclohexanon und Indanon als CH-aciden Partner wurde jeweils nur 84 isoliert. Der Schmelzpunkt von 84 liegt bei 105-111°. Erhitzt man jedoch vorsichtig weiter, so wird die Schmelze bei ca. 125-130° wieder fest und schmilzt erneut bei 165-168°.

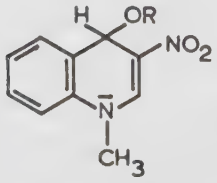


84

84 läßt sich natürlich auch darstellen, indem man Natrium=methylat auf die methanolische Lösung von N-Methyl-3-nitro=chinoliniumjodid einwirken läßt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aethanol oder Isopropanol gelingt es 84 in die entsprechenden Produkte 85 bzw. 86 zu überführen. Diese Um=wandlung ist durch ein Gleichgewicht zwischen Dihydrover=bindung und Ausgangskomponenten zu erklären. Der Methylat-Rest wird nach und nach durch das konkurrierende Aethylat- bzw. Isopropylation ersetzt.



84



85 R=C_2H_5

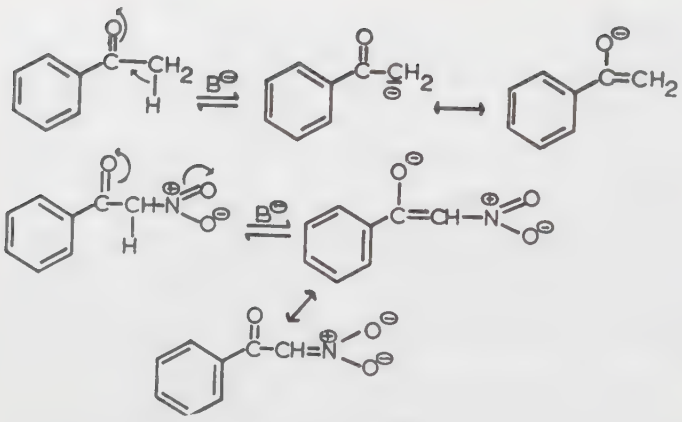
86 R= $CH(CH_3)_2$

85-86

Diese Verdrängungsreaktion bot sich nun als neue Darstellungs methode für die verschiedenen Dihydroderivate an. Tatsäch=lich genügte schon ein kurzes Erhitzen der Methylatverbindung 84 in überschüssigem Malonsäuredimethylester, um in praktisch 100%iger Ausbeute 67 zu erhalten. Versuche nach dieser Metho=de das Aceton-Anlagerungsprodukt darzustellen, verliefen je=doch negativ. Selbst nach längerem Erhitzen von 84 in Aceton erhielt ich nach dem Verdampfen des Lösungsmittels quantita=tiv die unveränderte Ausgangssubstanz 84 zurück. Andere Keto=ne, z.B. Acetophenon, o-, m- oder p-Nitroacetophenon verhiel=

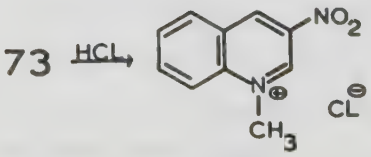
ten sich analog.

Um der Konkurrenzreaktion des Methylat-Ions auszuweichen, wurden die Reaktionsbedingungen abgewandelt. Ich setzte Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel und Kaliumtertiärbutylat als Base ein. Diese Methode erwies sich jedoch nicht als vorteilhaft. Nur mit CH-aciden Verbindungen, die schon mit Natriummethylat die Darstellung der Dihydroverbindungen ermöglichten, isolierte ich die gewünschten Umsetzungsprodukte. Die Ausbeuten entsprachen in etwa denen der mit Natriummethylat erzielten. Mit Aceton als CH-acider Verbindung fiel ein braunes, zähflüssiges Oel an, das ich nicht reinigen konnte. Es ist mir also nicht gelungen, einfache Alkyl- oder Arylketone an 61 anzulagern. Die Acidität dieser Ketone die ja auf der elektronenziehenden Wirkung nur einer Carbonylgruppe beruht, reicht demnach nicht aus, um durch Alkoholationen in genügendem Maße in ihre Carbanionen überführt zu werden. Auch eine zusätzliche Aktivierung durch elektronegative Substituenten im Phenylkern genügt noch nicht. Anders sind die Verhältnisse in Ketonen, die einen derartigen Substituenten an dem der Carbonylgruppe benachbarten C-Atom tragen. Ein Vergleich von Acetophenon mit ω-Nitroacetophenon und den jeweiligen Anionen, läßt eine erhöhte Acidität der zur Carbonylgruppe α-ständigen Protonen erkennen, für die die Nitrogruppe verantwortlich ist.



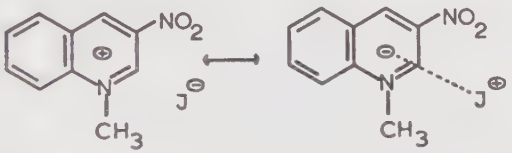
Trotzdem ist es erstaunlich, daß gerade das stark saure ω-Nitroacetophenon in glatter Umsetzung zu stabilen Verbindungen führt, da für die Stabilität der Anlagerungsverbindungen zu fordern ist, daß die Carbanionen der CH-aciden Verbindungen noch genügend basisch sind.

Mit Ausnahme von 83 sind sämtliche bisher beschriebenen Dihydroverbindungen gegen Säuren nicht beständig. Säuert man die alkoholischen Lösungen oder Suspensionen mit Salzsäure an, so erhält man, bei einigen Verbindungen erst nach schwachem Erwärmen, N-Methyl-3-nitro-chinoliniumchlorid (87). 87 ist eine in Wasser sehr gut lösliche, farblose kristalline Substanz.



87

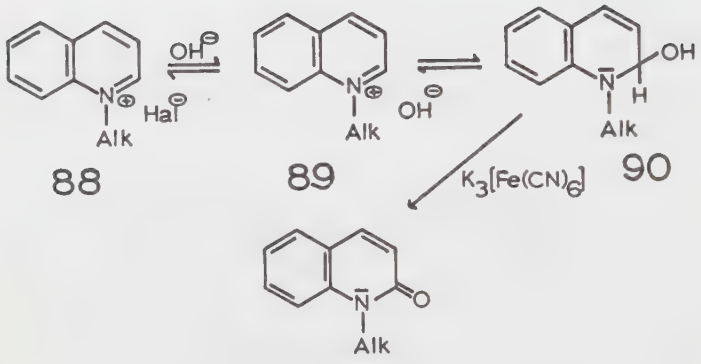
Auffallend ist der starke Unterschied zwischen Chlorid und Jodid in Bezug auf Farbe und Löslichkeit. Eine Erklärung dafür wäre, daß das Jodid einen Charge-transfer-Komplex darstellt.



61

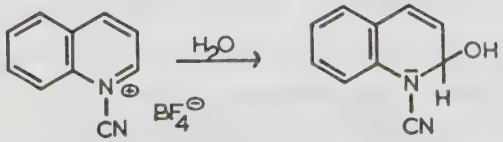
Auch unterscheiden sich Jodid und Chlorid in ihren IR-Spektren. Veränderungen von IR-Spektren infolge Bildung eines Charge-transfer-Komplexes sind in der Literatur beschrieben[24].

A.Claus [25,26] entdeckte 1880, daß Ammoniumhydroxyde vom Typ des N-Methyl-pyridiniumhydroxyds Besonderheiten aufweisen. Claus erhielt bei der Umsetzung von Chinolinium-jodmethylat mit Natronlauge zwar das zu erwartende N-Methyl-chinoliniumhydroxyd, das sich aber, abweichend von den quartären Salzen der aliphatischen Reihe bald zu einer ätherlöslichen Base veränderte, die mit Säuren quartäres Salz zurückbildete. Die Deutung dieses Befundes machte Schwierigkeiten. Es entstand der Begriff der "Pseudobasen". Wenn auch bis heute nicht alle Fragen, die mit diesem Begriff zusammenhängen, gelöst sind, so führte doch schon 1891 ein Versuch von H.Decker[27,28] zu wichtigen Erkenntnissen:



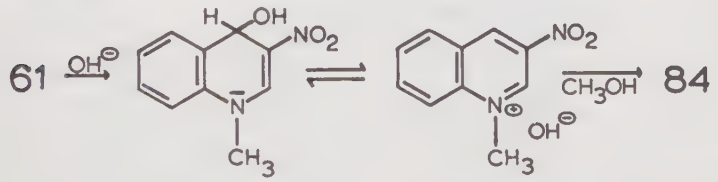
Dieser Versuch zeigte, daß die aus 88 mit Alkali entstehende Base mit Kaliumferrocyanid in alkoholischer Lösung glatt zu 91 oxydiert wird. Diese Beobachtung ließ H.Decker annehmen, daß die zunächst in Freiheit gesetzte Ammoniumbase sich teilweise umlagert in 90. In dem Gleichgewicht überwiegt die Ammoniumbase 89 weit gegenüber 90. Solange 90 als sehr empfindliche Substanz keine weiteren Veränderungen erlitten hat, bildet sich mit Säure quartäres Salz zurück (90 → 89 → 88).

In neuerer Zeit konnte M.D.Johnson[29] die relativ beständige Pseudobase 92 synthetisieren.



Die Darstellung von 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin-4-ol (93) gelingt in guter Ausbeute auf sehr ein-

fache Weise. Tropft man nämlich unter Rühren zu einer wäß=rigen Lösung von 61 Natronlauge, so fällt sehr schnell ein gelbes kristallines Produkt aus. Die Elementaranalyse stimmt mit der vermuteten Struktur überein. Im IR-Spektrum erkennt man eine starke OH-Bande bei 3450/cm. Das übrige Spektrum zeigt ein für die vorher beschriebenen Dihydro=verbindungen charakteristisches Bild. 93 ist in Wasser sehr schwer, in Methylenchlorid dagegen sehr leicht lös=lich. Es sollte sich also tatsächlich eine neue C-O-Bin=dung gebildet haben.

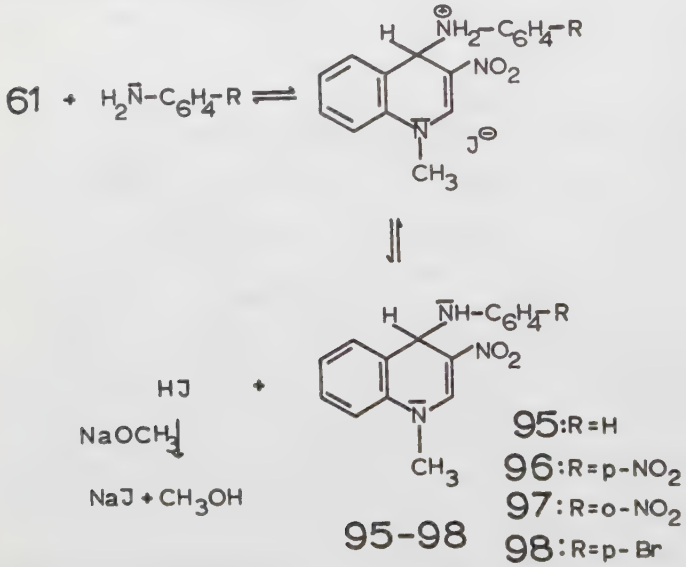


93 94

In polaren Lösungsmitteln wird 94 allerdings in einem Gleichgewicht vorliegen. Erhitzt man 93 in MeOH, so wird die Hydroxylgruppe quantitativ durch die Methoxygruppe ersetzt. Durch Behandeln mit Salzsäure entsteht das Hydro=chlorid.

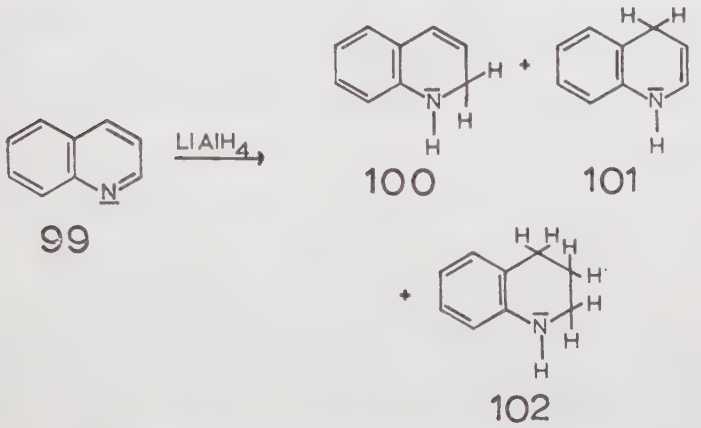
Die beschriebenen Anlagerungen von Carbanionen, Alkoxy- oder Hydroxylionen an 61 führten zu neuen C-C- bzw. C-O-Bindungen. Setzt man als nucleophile Reaktionspartner Amine ein, so erhält man erwartungsgemäß die entsprechenden Di=hydroverbindungen, in denen der Stickstoff des Amins mit einem Kohlenstoff-Atom des Heterocyclus verbunden ist. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die sich bei der Umsetzung der CH-aciden Verbindungen mit 61 bewährt hatten, liessen sich die gewünschten gelben Amin-Addukte in

kristalliner Form synthetisieren. Die Umsetzungen müssen in Gegenwart von Alkoholat durchgeführt werden, da alle Anlagerungsprodukte gegen Säuren instabil sind. Elementaranalysen und IR-Spektren beweisen die Strukturen. Einfache sek. Amine, wie Piperidin und Morpholin wurden mit 61 ohne Alkalizusatz zur Reaktion gebracht. Es entstanden fein kristalline, gelbe Niederschläge, die aber nicht weiter untersucht wurden.

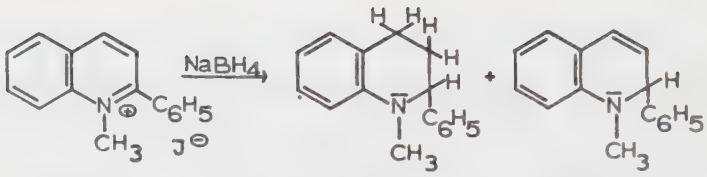


Chinolin (99) bzw. N-substituierte Chinoliniumsalze werden durch komplexe Metallhydride zu den entsprechenden Dihydro- oder Tetrahydroverbindungen reduziert. Obwohl Hydridionen Chinolin sowohl in 2- als auch in 4-Stellung angreifen können, erhält man bei der Reduktion mit Lithiumaluminium=

hydrid hauptsächlich 1,2-Dihydrochinolin (100)[30,31,32] neben wenig 1,4-Dihydro-(101) und 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (102)[32]. Die Ausbeute an 102 konnte auch durch Erhitzen mit einem Ueberschuß an Lithiumaluminiumhydrid nicht gesteigert werden.



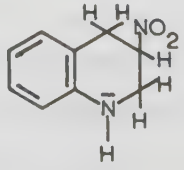
100 ist ein sehr instabiles, kristallines Produkt, das reduzierende Eigenschaften zeigt. Auch N-Methyl-Chinoliniumsalze werden durch Lithiumaluminiumhydrid in das 1,2-Dihydroderivat umgewandelt[32,33]. Die Darstellung von Tetrahydrochinolinen gelingt dagegen in guter Ausbeute mit Natriumborhydrid. So setzten Elderfield und Wark[34] 103 mit Natriumborhydrid um und erhielten 84% 104 neben 16% 105. Mit Lithiumaluminiumhydrid wurde als Hauptprodukt wieder die 1,2-Dihydroverbindung (105) neben wenig 104 gebildet.



103 104 105

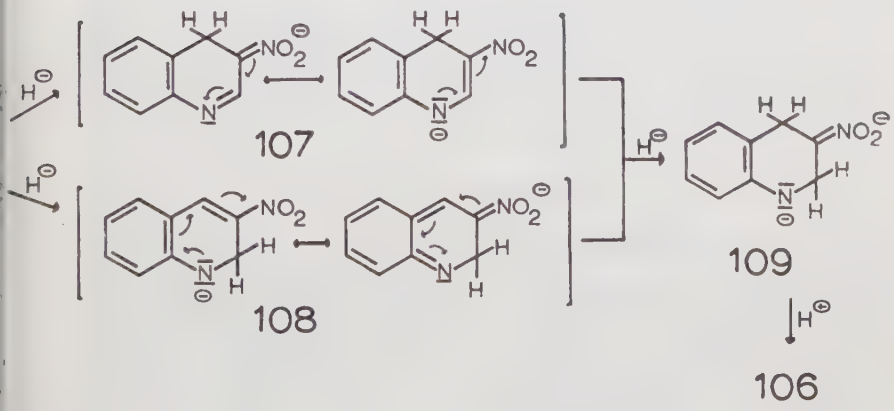
Wie Rosenmund, Zymalkowski und Schwarte berichten, wird die Ringhydrierung durch Substituenten in 3-Stellung stark erleichtert, und zwar unabhängig von der Art des Sub= stituenten[31].

Wie vorher beschrieben, gelang es nicht Carbanionen an 3-Nitro-chinolin (74) zu stabilen Dihydroverbindungen anzulagern. Bei allen dahinzielenden Versuchen wurde stets unverändertes 74 zurückgewonnen. Anders ist das Ergebnis, wenn man die viel stärker basischen Hydridionen auf 74 überträgt. Bringt man 74 in wäßrig methanolischer Lösung mit Natriumborhydrid zur Reaktion, so fallen nach dem Ansäuern mit Essigsäure gelbe Kristalle aus, für die die Elementaranalyse die Bruttozusammensetzung $C_9H_{10}N_2O_2$ ergibt. Demnach haben sich 4 Wasserstoff-Atome an 74 zu der Tetrahydroverbindung 106 angelagert.



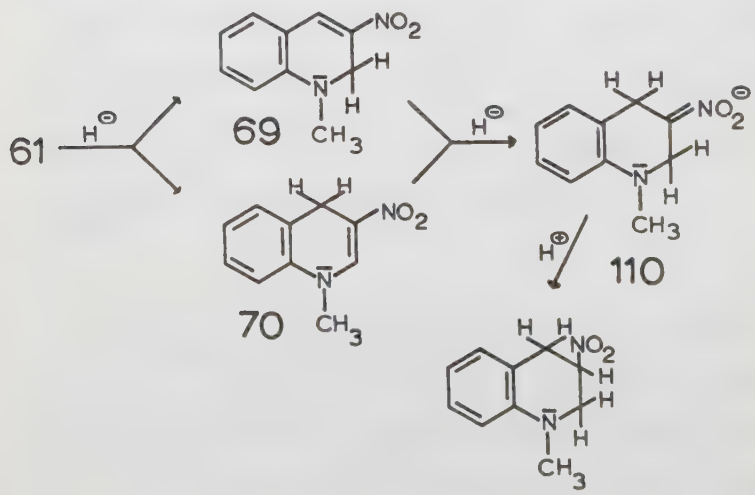
106

Im IR-Spektrum findet man eine NH-Bande bei 3440/cm. In Uebereinstimmung mit der angenommenen Struktur (106) steht auch das NMR-Spektrum. Gegenüber Paraffinen wird durch die Nitrogruppe eine Verschiebung benachbarter Protonen nach tieferem Feld verursacht. So beobachtet man für die CH-NO_2-Gruppierung einen Wert von 5,3-5,5 τ. Das Wasserstoff-Atom an dem die Nitrogruppe tragenden Kohlenstoff erscheint als Multiplett um 5,4 τ. (In Deuterochloroform, Tetramethyl=silan als Standard).



Für die Umsetzung sind zwei Reaktionswege moglich. Die zweite Anlagerung (107 → 109 bzw. 108 → 109) sollte er=schwert sein. Es wäre aber auch denkbar, daß sich an 107 bzw.108 zuerst ein Proton addiert und dann das zweite Hydridion.

Nach diesem Ergebnis war zu erwarten, daß sich N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid (61) sehr leicht zur Tetrahydroverbindung umsetzen lassen würde. Wird 61 mit überschüssigem Natriumborhydrid in wäßriger Lösung zur Reaktion gebracht, so treten zunächst eine violett gefärbte Lösung und ein ebens gefärbter Niederschlag auf. Im Verlauf der Reaktion löst sich der Niederschlag wieder auf und die Farbe verblaßt. Schliesslich erhält man eine farblose Lösung, aus der sich nach dem Ansäuern mit Essigsäure durch Ausschütteln mit Methylenchlorid eine schwach gelbe kristalline Verbindung extrahieren läßt. Nach dem Ergebnis der Elementaranalyse liegt die Tetrahydroverbindung 111 vor. Im IR-Spektrum fehlt die bei allen bisher beschriebenen Dihydroverbindungen auftretende C=C-Bande bei 1630-1650/cm. Im NMR-Spektrum von 111 treten Signalgruppen bei 5,1 τ, 6,3 τ und 6,6 τ auf.



Die Reaktion, die zur Bildung von 111 führt, läuft wie oben formuliert, ab. Durch Anlagerung eines Hydridions in 2- oder 4-Stellung entsteht die neutrale, in Wasser schlecht lösliche Verbindung 69 oder 70. Weitere Reduktion führt dann zur Bildung des Salzes 110, das farblos und in Wasser gut löslich ist. Es gelingt, die beiden als Zwischenprodukte bezeichneten Dihydroverbindungen 69 und 70 abzufangen. Bringt man stöchiometrische Mengen 61 mit Natriumborhydrid in wäßriger Lösung zusammen, so bildet sich rasch ein tiefgefärbter kristalliner Niederschlag. Ein Teil dieses Niederschlages löst sich leicht in Methylenchlorid mit violetter Farbe. Der schwer lösliche Rückstand ist gelb. Die violette Methylenchloridlösung trennt sich auf der Aluminiumoxydsäule in eine schnell laufende violette und eine langsamer laufende gelbe Zone. Aus beiden Fraktionen erhält man nach Verdampfen des Lösungsmittels entsprechend gefärbte kristalline Produkte.

Die Elementaranalysen ergeben für beide Substanzen die gleiche Bruttozusammensetzung $C_{10}H_{10}N_2O_2$. Offensichtlich sind die beiden Dihydroverbindungen 69 und 70 entstanden. Die violette Verbindung zersetzt sich ab 95°, die gelbe hat einen Schmelzbereich von 169-172°.

Das IR-Spektrum der violetten Substanz zeigt eine starke Bande bei 1660/cm, die der mit der Nitrogruppe konjugierten C-C-Doppelbindung zuzuordnen ist. Die entsprechende Absorption der gelben Substanz ist nach kleinerer Frequenz verschoben und liegt bei 1640/cm.

Damit bleibt noch die Entscheidung zu treffen, welche der beid

Verbindungen als 1,2- und welche als 1,4-Dihydro-Verbindung anzusehen ist. Als optische Vergleichssubstanz wurde das bekannte 1-(N-Phenyl-N-methylamino)-2-nitro-äthylen (112) herangezogen. Die Spektren von 69, 70 und 112 sind in Abbildung 4 wiedergegeben.

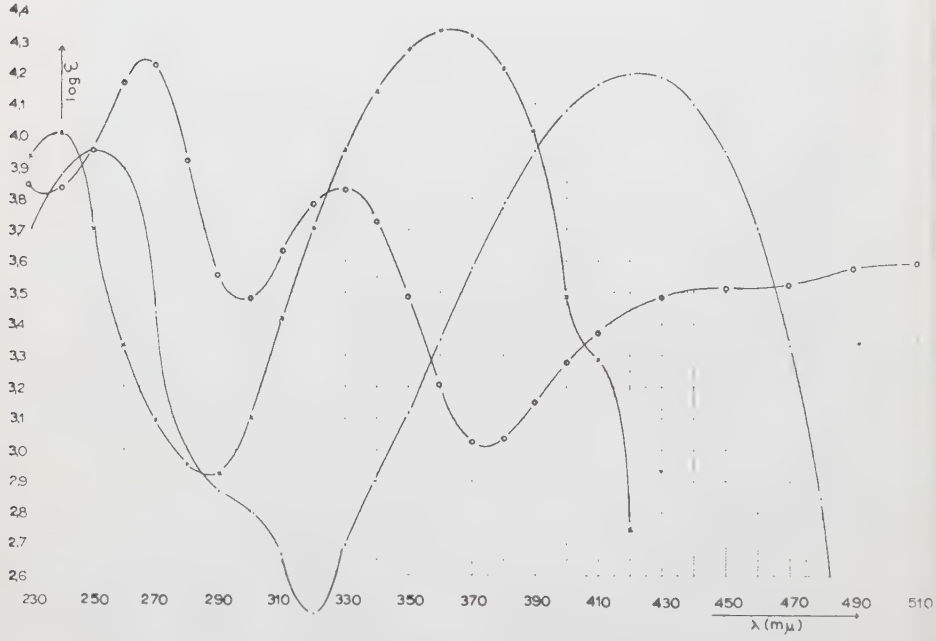
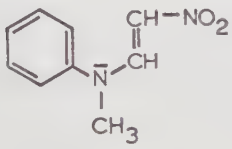


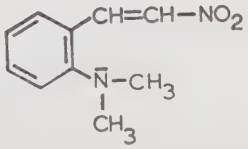
Abb. 4 -o-o- UV-Spektrum von 69 (in Methanol)
-.-.- UV-Spektrum von 70 (in Methanol)
-x-x- UV-Spektrum von 112 (in Methanol)

Man erkennt, daß weder die Absorptionskurve von 69 noch von 70 mit der von 112 übereinstimmt. Da jedoch das längstwellige Absorptionsmaximum von 112 bei noch kürzerer Wellenlänge liegt als das des gelben N-Methyl-3-nitro-dihydrochinolins, ist es wahrscheinlich, daß die gelbe Verbindung als 1,4-Dihydroderivat (70) zu formulieren ist. Als optische Vergleichssubstanz für das somit als 1,2-Dihydroderivat (69)

zu betrachtende violette Isomere, wäre besonders o-Dime=thylamino-ω-nitrostyrol (113)geeignet. Diese Verbindung ist jedoch in der Literatur nicht beschrieben. Ich ver=suchte 113 durch Synthese aus o-Dimethylamino-benzaldehyd und Nitromethan darzustellen. Die Reaktion führte jedoch bisher nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Es konnte ledig=lich ein farblos kristallines, in seiner Struktur noch nicht geklärtes Produkt der Summenformel $C_{17}H_{17}N_3O_2$ isoliert wer=den.



112



113

Das bei der Reduktion von 61 neben 69 und 70 außerdem anfal=lende gelbe kristalline Produkt unterscheidet sich von 70 im IR-Spektrum, Schmelzpunkt und in der Löslichkeit. Die Ele=mentaranalyse lieferte jedoch das gleiche Ergebnis wie für 69 und 70. Es ist daher anzunehmen, daß es sich um eine dimere Verbindung handelt. Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte wegen der unzureichenden Löslichkeit der Substanz bis=her nicht durchgeführt werden.

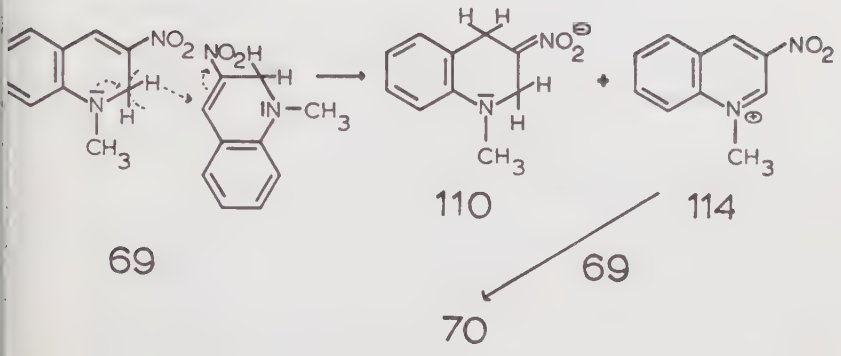
69 läßt sich besser aus der OH-Verbindung 93 durch Einwirkung von Natriumborhydrid in methanolischer Lösung darstellen. Bei dieser Umsetzung entsteht neben 69 nur wenig 70. Auf=fallend ist, daß auch ein großer Ueberschuß an Natriumbor=

hydrid nicht zur Tetrahydroverbindung 111 führt. 111 konnte jedenfalls in keinem Fall isoliert werden. Es fällt immer nur 69 in guter Ausbeute und wenig 70 an.

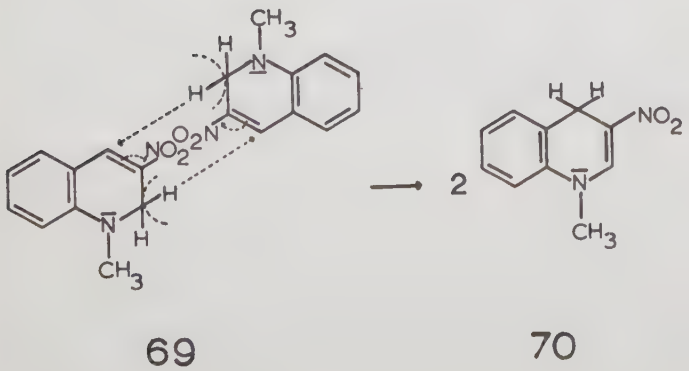
Durch häufiges Kristallisieren aus Isopropanol gelingt es die violette 1,2-Dihydroverbindung (69) in die gelbe 1,4-Dihydroverbindung (70) umzuwandeln. Farbänderungen, die auf eine solche Umwandlung schliessen lassen, wurden auch bei Einwirkung von Licht, Wärme oder Säure beobachtet. Beim Trocknen der violetten Substanz über Phosphorpentoxyd im Vakuum bei 50° fiel auf, daß schon nach kurzer Zeit ein Teil der im Reagenzglas befindlichen Kristalle eine grüne Farbe angenommen hatten. Andere Kristalle waren wiederum auch noch nach Stunden nicht verändert. Auch wurde einige Male bemerkt, daß sich die violette Zone auf der Aluminiumoxy säule über grün nach gelb verändert. Es ist noch nicht klar, welche Faktoren die Isomerisierungsgeschwindigkeit beeinflus sen, sodaß die Reaktion noch nicht genau kontrolliert werden kann. Es ist anzunehmen, daß bei dieser Umlagerung Hydrid= ionen wandern. Möglich wäre folgender Reaktionsablauf:

Ein Molekül 69 wird durch ein zweites zum Tetrahydroderivat 110 reduziert. Das bei dieser Disproportionierung außerdem entstehende Kation 114 nimmt nun seinerseits von 69 ein Hydridion auf. Dabei entsteht entweder 69 oder 70 und wie= der 114. Während 70 als stabilere Verbindung nicht weiter an der Reaktion teilnimmt, kommt es zwischen 114 und 69 fortlaufend zur Hydridübertragung. Es wird also immer wieder 69, 70 und 114 gebildet. Da 70 unverändert bleibt, wird nach

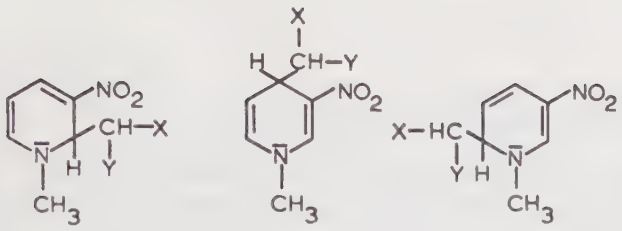
und nach 69 in 70 umgewandelt.



Zu diskutieren wäre auch ein Reaktionsablauf, den das fol= gende Formelschema veranschaulichen soll:



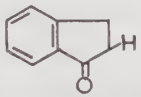
Die Umsetzung des N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodids (61) mit verschiedenen Basen führte in beinahe allen untersuchten Fällen zu gut kristallisierenden Anlagerungsverbindungen. Nicht ganz so einfach lassen sich die entsprechenden Reaktionen mit N-Methyl-3-nitropyridiniumjodid (62) durchführen. Aus theoretischen Gründen war allerdings zu erwarten -und das bestätigen auch die experimentellen Ergebnisse-, daß sich 61 und 62 gegenüber Basen grundsätzlich gleichartig verhalten. 62 reagiert z.B. mit Malondinitril in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkoholat glatt zu einer kristallinen Dihydroverbindung (115). Ebenso lassen sich Cyanessigester, Malonsäuredimethyl und Malonsäurediäthylester, Benzoylacetonitril und 1-Indanon zu gelben, beständigen und in allen Fällen kristallinen Addukten umsetzen (116-120). Da sich ein nucleophiles Agens an ein 3-Nitro-pyridiniumsalz sowohl in 2- als auch in 4- und 6-Stellung anlagern kann, kommen für die aus 62 mit den CH-aciden Verbindungen erhaltenen Produkte drei Strukturen in Frage. Eine Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Struktur konnte bisher noch nicht getroffen werden.



a b c

115-120

115: X= CN, Y=X
116: X= CN, Y=$COOC_2H_5$
117: X= $COOCH_3$, Y= X
118: X= $COOC_2H_5$, Y= X
119: X=CN, Y= COC_6H_5

120: -CH(X)-Y = 

Setzt man 62 in wäßriger Lösung mit stöchiometrischen Mengen Natriumborhydrid um, so erhält man eine violette kristalline Substanz. Durch Sublimation im Vakuum bei 70° gelingt es eine violette Dihydro-Verbindung zu isolieren. Eine nicht flüchtige, farblose kristalline Substanz wurde nicht weiter untersucht. Gibt man das violette Produkt in Methylenchlorid über eine neutrale Aluminiumoxyd-Säule, so kommt es zu einer Umlagerung und man erhält eine gelbe, kristalline Verbindung, die noch nicht identifiziert wurde. In Analogie zu der vorher beschriebenen Umlagerung von 69 in 70 handelt es sich vermutlich um eine isomere Dihydroverbindung. Auch beim Erhitzen des violetten N-Methyl-3-nitro-dihydropyridins beo=

bachtet man eine Farbänderung von violett nach gelb.

Verschiedene Anlagerungsprodukte der Pyridin- und der Chinolin-Reihe wurden in Methylenchlorid gelöst und vorsichtig mit überschüssigem Brom versetzt. Unter Abspaltung der Reste der jeweiligen CH-aciden Verbindung oder der Hydroxyl-Gruppe kam es zur Bildung von Perbromiden, die jedoch nach der Elementaranalyse nicht genau stöchiometrisch zusammengesetzt sind.

Erhitzt man mit Kupferpulver verriebenes N-Methyl-3-nitropyridiniumjodid (62) i.Vak. bei 0.1 Torr, so sublimiert bei ca. 80° in sehr geringer Ausbeute eine farblose kristalline Substanz, die nach mehrmaliger Mikrosublimation bei 165-172° schmilzt. Elementaranalysen führten zu keinem einheitlichen Ergebnis, sodaß eine Strukturaufklärung bisher nicht geliefert werden konnte.

Zusammenfassung:

Läßt man auf 1.3.5-Trinitrobenzol nacheinander Natriumborhydrid, Formaldehyd und Ammoniumnitrat einwirken, so entsteht 3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan (15). Auf gleiche Weise erhält man aus Trinitrobenzol-Keton-Addukten 4-substituierte Derivate von 15. Löst man das Trinitrobenzol-Aceton-Addukt zunächst in Natronlauge, reduziert dann mit Natriumborhydrid und behandelt weiter mit Ammoniumnitrat und Formaldehyd, erhält man in geringer Ausbeute eine Verbindung, die mit einiger Wahrscheinlichkeit als Oxa-aza-diadamantanderivat (34) zu formulieren ist.

N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid (61)addiert Carbanionen CH-acider Verbindungen, Alkoholationen und Amine in 4-Stellung zu stabilen, kristallinen 1.4-Dihydroderivaten. Mit Natronlauge entsteht die Pseudobase (93). Die Anlagerungsprodukte werden durch Säuren rückläufig gespalten. Werden Hydridionen auf 3-Nitrochinolin bzw. N-Methyl-3-nitro-chinoliniumjodid übertragen, so bilden sich 1.2.3.4-Tetrahydro- sowie 1.2- und 1.4-Dihydroverbindungen. N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-chinolin (69) läßt sich in das entsprechende 1.4-Dihydrochinolin (70) umlagern. Für den Reaktionsverlauf dieser Umlagerung werden verschiedene Mechanismen diskutiert.

N-Methyl-3-nitro-pyridiniumjodid setzt sich in alkalischem Medium mit verschiedenen CH-aciden Substanzen zu kristallinen Dihydroverbindungen um. Eine Entscheidung darüber, ob der angelagerte Rest in 2-, 4- oder 6-Stellung haftet, wurde bisher nicht getroffen.

Literaturverzeichnis:

1) J.Meisenheimer, Liebigs Ann.Chem. 323, 205 (1902)

2) M.R.Crampton u.V.Gold, J.chem.Soc [London] 1964, 4293

3) R.Foster u.C.A. Fyfe, Tetrahedron [London] 21, 3363 (1965

4) K.L.Servis, J.Am.chem.Soc. 89,1508 (1967), hier weitere Literatur

5) C.A. Lobry de Bruyn und F.H.van Leent, Recueil Trav.chim. Pys-Bas 14, 150 (1895)

6) A.Hantzsch und N.Picton, Ber.dtsch.chem.Ges. 42,2119 (1909)

7) R.Schmitz, Dissertation Marburg 1963

8) Th.Severin und R.Schmitz, Chem.Ber. 95,1417 (1962), ebenda 96, 3081 (1963)

9) B.Bachmann und M.T.Atwood, J.Amer.Chem.Soc. 78,484 (1956)

10) M.Adam, Dissertation Marburg 1964

11) H.Hellmann u.G.Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH. Weinheim/Bergstr. 1960

12) R. Fusco u. G. Bianchetti, Gazz.chim.ital.86, 500 (1956)

13) Th.Severin, R.Schmitz und H.-L.Temme, Chem.Ber. 97, 467 (1964)

14) F. Kröhnke, K. Ellegast und E.Bertram, Liebigs Ann.Chem. 600, 176 (1956)

15) F.Kröhnke u.J.Vogt, Liebigs Ann.Chem. 600, 211 (1956)

16) L.Claisen u. E.Haase, Ber.dtsch.chem.Ges. 36,3674 (1903)

17) W.v.E.Doering und W.E.Mc.Ewen, J.Amer.Chem.Soc.73,2104 (1951)

18) H.Albrecht und F.Kröhnke, Liebigs Ann.Chem. 704,133 (1967

19) N.J.Leonard und R.Foster, J.Amer.chem.Soc.74, 3670 (1952)

20) H.Kaufmann, Frdl. 10, 1317 (1910-12)

21) N.J.Leonard u.R.Foster, J.Amer.chem.Soc. 74,2110 (1952)

22) H.v.Dobeneck u. W. Goltsche, Chem.Ber. 95, 1484 (1962)

23) F.Kröhnke und H.L.Honig, Liebigs Ann.Chem. 624, 97 (1959)

24) G.Briegleb, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplex, Springer Verlag, Berlin, 1961

25) A.Claus und P.Himmelmann, Ber. dtsch.chem.Ges. 13, 2045 (1880)

26) A.Claus und S.Schaller, J.prakt.Chem. 56, 210 (1897)

27) H.Decker, Ber.dtsch.chem.Ges. 24, 690 (1891) ebenda 25, 443, 3326 (1892)

28) H.Decker und A.Kaufmann, J.prakt.Chem. 84, 433 (1911)

29) M.D. Johnson, J.chem.Soc. [London] 1962, 283

30) F.Bohlmann, Chem.Ber. 85, 390 (1952)

31) K.W. Rosenmund, F.Zymalkowski u.N.Schwarte, Chem.Ber.87, 1229, (954)

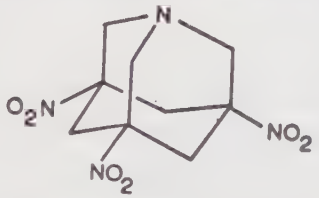
32) E.A. Braude, J.Hannak u.R.P.Linstead, J.chem.Soc. [London] 1960, 3249

33) H.Schmid u.P.Karrer, Helv.Chim.Acta 32, 960 (1949)

34) R.C.Elderfield u.B.H.Wark, J.org.Chemistry 27, 543 (1962)

Experimenteller Teil

1. 3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan (15)



3.0 g 1.3.5-Trinitrobenzol werden in 10 ml Tetrahydrofuran, 5 ml Methanol und 25 ml Formamid gelöst. Man fügt dann unter Eiskühlung und Rühren in kleinen Anteilen insgesamt 1.3 g Natriumborhydrid hinzu. Nach 20 Min. wird mit 300 ml Aethanol versetzt, der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit Aethanol gewaschen. Man löst dann in wenig Wasser und versetzt mit einem Gemisch von 15 ml Formaldehyd (35 proz.) und 5 g Ammoniumnitrat in 20 ml Wasser bis zur schwach sauren Reaktion der Lösung. Nach 10 Min. extrahiert man den entstandenen Niederschlag mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft im Vak. ein. Der kristalline,Rückstand wird durch Sublimation bei ca. 250° und 16 Torr und Kristallisation aus Methanol gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 269-270°. Ausb. 15%

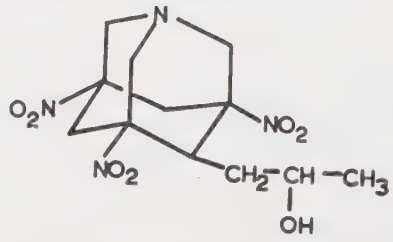
$C_9H_{12}N_4O_6$ (272,2)

Ber. C 39.70 H 4.44 N 20.58

Gef. C 39.60 H 4.36 N 20.26

Mol.-Gew. 348 (in Campher)

2. 1-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-propen-2-ol (24)



2.0 g 1.3.5-Trinitrobenzol-Aceton-Addukt (4)[13] gibt man in kleinen Anteilen innerhalb von ca.15 Min. zu einer gerührten und mit Eis gekühlten Lösung von 1.0 g Natriumborhxdrid in 40 ml Wasser und läßt anschliessend noch 30 Min. bei Raum= temperatur stehen. Durch Zugabe von 10 ml Methanol wird über= schüss.Natriumborhydrid zum Teil zerstört. Nach weiteren 10 Min. versetzt man unter Rühren und Eiskühlung mit einem Ge= misch von 13.5 ml Formaldehyd (35 proz.) und 4.5 g Ammonium= nitrat in 15 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird nach ca. 10 Min. mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und i.Vak. einge= dampft. Der Rückstand wird durch Kristallisation aus Methanol und Sublimation i.Vak. bei 15 Torr gereinigt.

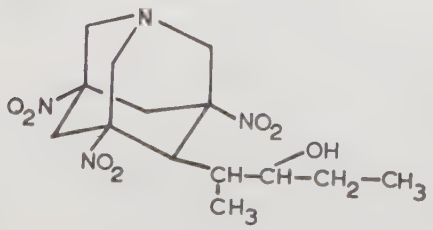
Farblose Kristalle, Schmp. 204-206°. Ausb. 14%.

$C_{12}H_{18}O_7N_4$ (330.3)

Ber. C 43.63 H 5.49 N 16.96
Gef. C 43.53 H 5.50 N 16.13

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aza-adamantan-Derivate aus 1.3.5-Trinitrobenzol (5) und Ketonen (Diäthylketon, Cyclohexanon u. Cyclopentanon): 10 g 5 werden in 30 ml des entsprechenden Ketons gelöst (evtl. unter Zusatz von wenig Tetrahydrofuran, je nach Löslichkeit) und mit einer Lösung von 1 g Natrium in 20 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von ca. 500 ml Aether läßt man 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dabei fällt das tiefgefärbte Addukt als kristalliner Niederschlag aus. Man saugt ab, wäscht mit Aether nach und trocknet i.Vak. 2 g des so erhaltenen Adduktes werden,wie unter Nummer 2 beschrieben, zuerst mit Natriumborhydrid und dann mit Ammoniumnitrat/Formaldehyd-Lösung umgesetzt. Die weitere Reinigung ist bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

4. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-pentan-3-ol (25)



Reinigung; Die in CH_2Cl_2 gelöste Substanz wird über $CaCl_2$ getrocknet und über eine Säule von Al_2O_3 (neutral) filtriert.

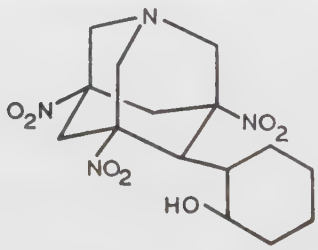
Man dampft i.Vak. ein und kristallisiert mehrfach aus Aethanol um.

Farblose Kristalle, Schmp. 198-200°. Ausb. 18%.

$C_{14}H_{22}N_4O_7$ (358.3)

Ber. C 46.91 H 6.18 N 15.63
Gef. C 46.46 H 6.03 N 15.68

5. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-cyclohexan-1-ol (26)



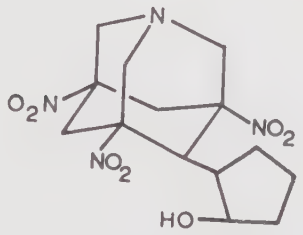
Reinigung: Nach dem Eindampfen der Methylenchlorid-Lösung erhielt man ein Oel, das bei 0° kristallisiert. Man sublimiert i.Vak. bei 0,1 Torr und ca. 250° und kristallisiert aus Acetonitril.

Farblose Kristalle, Schmp. 259-260°. Ausb. 12%.

$C_{15}H_{22}N_4O_7$ (370.3)

Ber. C 48.64 H 5.98 N 15.12
Gef. C 48.55 H 5.83 N 15.03

6. 2-(3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan-4-yl)-cyclopentan-1-ol (27)



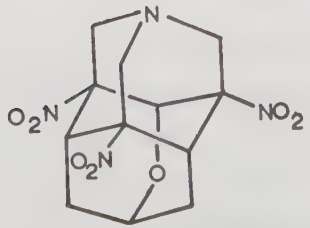
Reinigung: Man kristallisiert wiederholt aus Aethanol/Essigsäure (3:1).

Farblose Kristalle, Schmp. 180-186° (Zers.) Ausb. 10%.

$C_{14}H_{20}N_4O_7$ (356.3)

Ber. C 47.1 H 5.65 N 15.73
Gef. C 47.9 H 5.86 N 14.82

7. (34)



Zu einer Lösung von 5 g Trinitrobenzol-Aceton-Addukt (4) in 100 ml 5-proz.Natronlauge gibt man unter Rühren und Eiskühlung 2 g festes Natriumborhydrid und läßt anschliessend 10 Min. bei Raumtemperatur stehen. Danach wird wiederum unter Eiskühlung ein Gemisch von 50 ml Formaldehyd (35-proz) und 21 g Ammoniumnitrat in 70 ml Wasser hinzugefügt. Nach weiteren 15 Min. extrahiert man den entstandenen Niederschlag mit CH_2Cl_2, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und filtriert über eine Säule von Al_2O_3 (neutral). Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man einen kristallinen Rückstand, der bei 250° und 0.1 Torr sublimiert und aus Aethanol/Essigsäure (3:1) umkristallisiert wird.

Farblose Kristalle, Schmp. 215-220°. Ausb. 1,3%.

$C_{12}H_{14}H_4O_7$ (326.3)

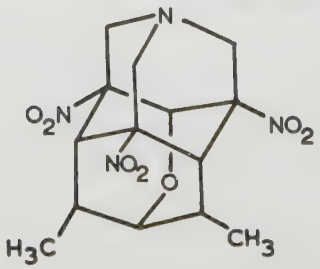
Ber. C 44.17 H 4.32 N 17.11

Gef. C 43.91 H 4.11 N 17.11

Bei einem zweiten Ansatz lag der Schmp. bei 301-303°, beide Substanzen zeigten jedoch im IR-Spektrum keinen Unterschied.

8.

(36)



Das nach der allgemeinen Vorschrift Nr. 3 erhaltene Trinitrobenzol-Diäthylketon-Addukt wird, wie unter Nr.7 beschrieben, umgesetzt. Die mit Wasser gewaschene und über $CaCl_2$ getrocknete organische Phase wird i.Vak. eingedampft. Zur Reinigung ist eine Filtration über Al_2O_3 nicht notwendig. Man kristallisiert aus Essigsäure um, sublimiert bei ca. 250° und 0,1 Torr und kristallisiert nochmals aus Essigsäure um. Farblose Kristalle, die sich ab etwa 280° zersetzen ohne vorher zu schmelzen.

$C_{14}H_{18}N_4O_7$ (354.3). Ausb. 8%

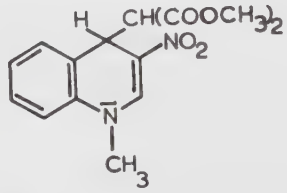
Ber. C 47.45 H 5.12 N 15.81

Gef. C 47.46 H 5.19 N 15.20

9. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von N-Methyl-3-nitrochinoliniumjodid (61) mit CH-aciden Verbindungen (Malonsäuredimethylester, Malodinitril, Acetessigester, Cyan-essigester Bezoylaceton, Malonsäure-diäthylester, ω-Nitroacetophenon und Indandion), sowie aromatischen Aminen (Anilin, o- und p-Nitroanilin und p-Bromanilin)in Gegenwart von Alkoholat: In einer Lösung von 0,1 g 61 und der äquivalenten Menge der CH-aciden- bzw. Amin-Komponente in 15-20 ml Methanol (je nach Löslichkeit), gibt man unter Rühren eine Lösung von 0,0072 g Natrium in wenig Methanol. Nach ca. 45 Min. wird das Reaktionsgemisch in ca. 40 ml CH_2Cl_2 und 40 ml Wasser eingegossen und durchgeschüttelt. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser, trocknet über Calciumchlorid und dampft i.Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird aus

den bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Ein in einigen Fällen öliger Rückstand wird durch Zugabe von wenig Methanol oder Aethanol bei 0° zur Kristallisation gebracht.

10. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-malonsäure-dimethyl-ester (67)



a) Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift

Gelbe Kristalle, Schmp. 170°, aus Isopropylalkohol.

Ausb. 82%.

$C_{15}H_{16}N_2O_6$ (320.2)

Ber.C 56.25 H 5.03 N 8.75
Gef.C 56.11 H 5.24 N 8.92

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei: 1730, 1760, 1630 und 1575/cm.

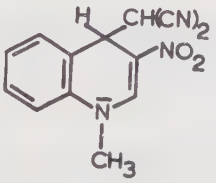
λ max 410 mμ, log.ε = 4.19 250 mμ, log.ε = 3.95 (in Methanol).

b) 0.1g 61 und die äquivalente Menge Malonsäure-dimethyl-ester werden in 10 ml DMSO gelöst und mit 0,04g Kalium-ter.-butylat versetzt. Man läßt ca. 45 Min. bei Raumtemperatur stehen und behandelt dann weiter wie in der allgemeinen Vorschrift 9 angegeben. Ausb. 78%.

c) 84 (Darstellung ist unter Nr. 23 beschrieben) wird in wenig Malonsäure-dimethylester heiß gelöst und kurz

zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen auf 0° fällt 67 in kristalliner Form schmelzpunktrein aus. Ausb. 96%.

11. 2-(1,4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-malonitril (72)



Gelbe Kristalle, Schmp. 176-178 (Zers.), aus Aethanol.

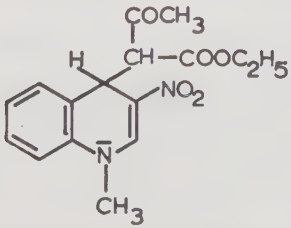
Ausb. 57%.

$C_{13}H_{10}N_4O_2$ (254.2)

Ber. C 61.41 H 3.96 N 22.00
Gef. C 61.47 H 4.15 N 21.70

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 2260, 1633 und 1575/cm.

12. 2-(1,4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-acetessigsäure-äthyl-ester (78)



a) Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Methode.

Gelbe Kristalle, Schmp. 106-110° (Zers.), aus Isopropanol.

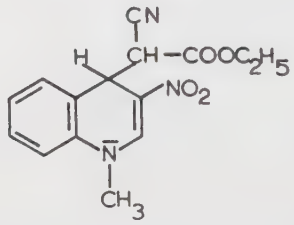
Ausb. 60%.

$C_{16}H_{18}N_2O_5$ (318.3)
Ber. C 60.37 H 5.69 N 8.80
Gef. C 60.28 H 5.69 N 8.40

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1705 (Schulter bei 1730), 1630 und 1575/cm.

b) Nach der in Nr. 10 b angebenen Vorschrift beträgt die Ausbeute an 78 55%.

13. 2-Cyano-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-essigsäure-äthyl-ester (79)



Gelbe Kristalle, Schmp. 174-175°, aus Aethanol.

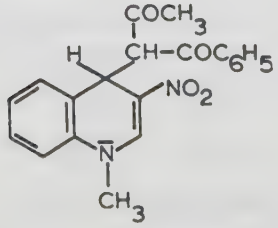
Ausb. 52%.

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301.3)

Ber. C 59.79 H 5.01 N 13.94
Gef. C 59.70 H 5.00 N 13.68

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 2250, 1730, 1628 u.1570/cm.

14. 2-Acetyl-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-acetophenon (80)



Gelbe Kristalle, Schmp. 188-189°, aus Acetonitril.

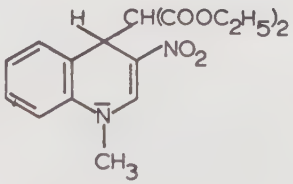
Ausb. 45%.

$C_{20}H_{18}N_2O_4$ (350.3)

Ber. C 68.56 H 5.18 N 7.99
Gef. C 68.62 H 5.13 N 6.82

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1720, 1665, 1620 und 1570/cm

15. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-malonsäure-diäthyl-ester (81)



Gelbe Kristalle, Schmp. 87-88°, aus Isopropanol.

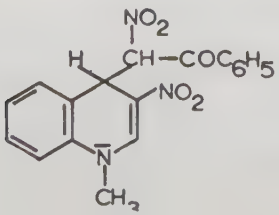
Ausb. 51%.

$C_{17}H_{20}N_2O_6$ (348.3)

Ber. C 58.61 H 5.79 N 8.04
Gef. C 58.95 H 6.06 N 8.14

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1725, 1745, 1630 u.1570/cm.

16. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-2-nitro-acetophenon (82)



Gelbe Kristalle, Schmp.159-163° (Zers.) aus Tetrahydro=furan/Aethanol (1:1).

Ausb. 36%.

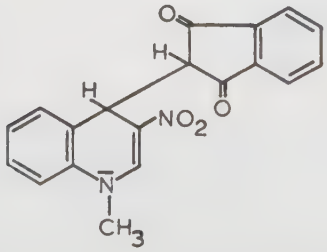
$C_{18}H_{15}N_3O_5$ (353.3)

Ber. C 61.17 H 4.27 N 11.89
Gef. C 61.20 H 4.57 N 11.77

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1700, 1640 und 1565 (Schul=ter bei 1575/cm.

λ max 380 mμ, log. ε = 4.15; 250 mμ, log. ε = 4.26 (in Methanol)

17. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-chinolyl)-indan-1.3-dion (83)



83 fällt aus der Reaktionslösung in kristalliner Form aus.

Gelbe Kristalle, Schmp. 194-196°, aus THF.

Ausb. 88%.

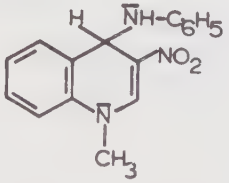
$C_{19}H_{14}N_2O_2$ (334.3)

Ber. C 68.25 H 4.22 N 8.38
Gef. C 68.35 H 4.45 N 9.0

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1735, 1705, 1630 und 1575/cm.

λ max 420 mμ, log ε = 4.14; 250 mμ, log. ε = 4.15

18. 4-Anilino-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (95)



Gelbe Kristalle, Schmp. 132-137° (Zers.), aus Acetonitril.

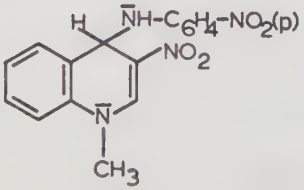
Ausb. 40%.

$C_{16}H_{15}N_3O_2$ (281.3)

Ber. C 68.31 H 5.37 N 14.94
Gef. C 67.96 H 5.42 N 14.75

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3400, 1630, 1600 und 1575/cm.

19. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(p-nitro-anilino)-chinolin (96)



Gelbe Kristalle, Schmp. 221-224°(Zers.), aus Acetonitril.

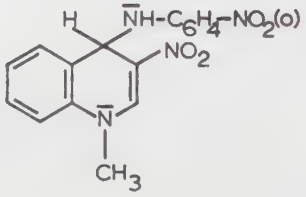
Ausb. 55%.

$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326.3)

Ber. C 58.89 H 4.32 N 17.17
Gef. C 58.96 H 4.42 N 17.24

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3340, 1630, 1594 u.1570/cm.

20. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(o-nitro-anilino)-chinolin (97)



Gelbe Kristalle, Schmp. 169-174°(Zers.), aus Acetonitril.

Ausb. 56%.

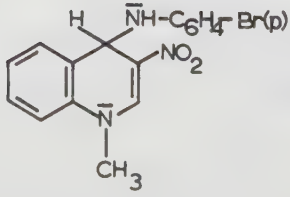
$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326.3)

Ber. C 58.89 H 4.32 N 17.17

Gef. C 58.60 H 4.32 N 16.61

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3335, 1645, 1615, 1570 und 1360/cm.

21. 4-(p-Brom-anilino)-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (98)



Gelbe Kristalle, Schmp. 195-198°, aus Acetonitril.

Ausb. 53%.

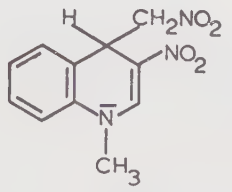
$C_{16}H_{14}N_3O_2Br$ (360.2)

Ber. C 53.35 H 3.91 N 11.66

Gef. C 53.44 H 4.18 N 11.45

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3400 und 1635/cm.

22. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-(nitro-methyl)-chinolin (77)



Zu einer Lösung von 0.0072 g Natrium in 5 ml Methanol gibt man 0.02 g Nitromethan. Nach 10 Min. wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in eine Lösung von 0.1 g 61 in 20 ml Methanol gegossen. Nach ca. 45 Min. erfolgt eine weitere Aufarbeitung, wie in der allgemeinen Vorschrift Nr. 9 angegeben.

Gelbe Kristalle, Schmp. 164-168°(Zers.), aus Aethanol.

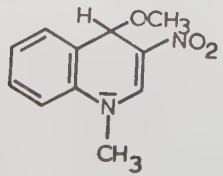
Ausb. 46%.

$C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249.2)

Ber. C 53.01 H 4.45 N 16.86
Gef. C 53.35 H 4.60 N 16.51

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1635, 1575, 1550 und 1530/cm.

23. 1.4-Dihydro-4-methoxy-N-methyl-3-nitro-chinolin (84)



0.1 g 61 in 20 ml Methanol werden unter Rühren mit einer Lösung von 0.0072 g Natrium in wenig Methanol versetzt. Nach

45 Min. erfolgt die weitere Aufarbeitung, wie in der allge= meinen Vorschrift Nr. 9 angegeben.

Gelbe Kristalle, Schmp. 105-111°(Zers.), aus Methanol.

Ausb. 87%.

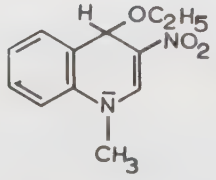
$C_{11}H_{12}N_2O_3$ (320.3)

Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.72
Gef. C 59.86 H 5.58 N 12.12

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1635 und 1575/cm.

λ max 380 mμ log.ε = 4.20; 240 mμ,log.ε= 3.96 (in Methanol)

24. 4-Aethoxy-1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin (85)



84 wird 1 Stde. in Aethanol unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden aus Aethanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 120-125° (Zers.)

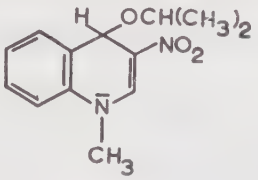
Ausb. 92%.

$C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234.2)

Ber. C 61.52 H 6.02 N 11.96
Gef. C 61.55 H 5.96 N 11.79

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1635 und 1570/cm.

25. 1.4-Dihydro-4-isopropoxy-N-methyl-3-nitro-chinolin (86)

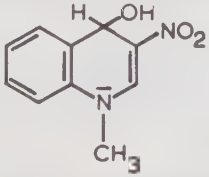


84 wird 1 Std.in Isopropanol unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 111-115° (Zers.). Ausb. 90%

Ber. C 62.88 H 6.49 N 11.28
Gef. C 62.70 H 7.00 N 11.16
Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1620 und 1570/cm.

26. 1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-chinolin-4-ol (93)



0.2 g 61 werden in 40 ml Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 0.4 ml 15-proz.Natronlauge versetzt. Die rasch einsetzende Kristallisation ist bei 0° nach 30 Min.beendet. Man saugt ab und wäscht mit Wasser.

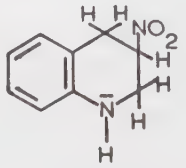
Gelbe Kristalle, Schmp. 155-162° (Zers.), aus Aceton oder Acetonitril. Ausb. 91%.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206.2)

Ber. C 58.25 H 4.89 N 13.58
Gef. C 58.52 H 4.81 N 13.47

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3450, 1630 und 1570/cm

27. 3-Nitro-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (106)



0.6 g Natriumborhydrid werden in 50 ml Wasser/Methanol (1:1) gelöst und unter Schütteln mit einer Suspension von 0.5 g 3-Nitro-chinolin in 30 ml Methanol versetzt. Nach 30 Min. säuert man mit Essigsäure an. Man extrahiert mit CH_2Cl_2, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i.Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird aus Aethanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 60.5-61°.

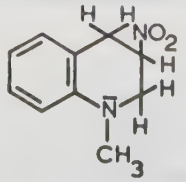
Ausb. 81%.

$C_9H_{10}N_2O_2$ (178.2)

Ber. C 60.66 H 5.65 N 15.72
Gef. C 60.32 H 5.76 N 15.30

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3440 und 1550/cm.

28. N-Methyl-3-nitro-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (111)



Zu 0.24 g $NaBH_4$ in ca.50 ml Wasser gibt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0.5g 61 in Wasser.

Bis zum Verschwinden der zuerst auftretenden roten Farbe wird bei Raumtemperatur gerührt (ca. 30 Min). Danach

extrahiert man mit Methylenchlorid und verwirft die organische Phase. Die wässrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man wäscht die organische Phase mehrfach mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i.Vak. ein. Der ölige Rückstand wird durch Zusatz einiger Tropfen Aethanol und Kühlen zur Kristallisation gebracht.

Gelbe Kristalle, Schmp. 56-57°, aus Aethanol.

Ausb. 24%.

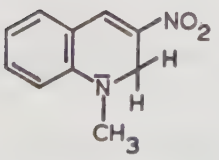
$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192.2)

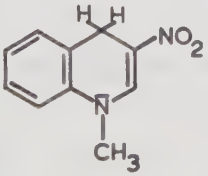
Ber. C 62.48 H 6.29 N 14.57

Gef. C 62.12 H 6.27 N 14.25

Im IR-Spektrum (KBr) Bande bei 1550/cm.

29. N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-chinolin (69) und
N-Methyl-3-nitro-1.4-dihydro-chinolin (70)





a) 0.5 g 61 in ca. 100 ml Wasser werden mit einer Lösung von 0.06 g Natriumborhydrid in wenig Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i.Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird mit CH_2Cl_2 an einer Säule von Al_2O_3 (neutral) chromato=

graphiert. Eine rasch wandernde violette Zone enthält 69, die gelbe Zone 70. In einigen Fällen wurde beobachtet, daß sich das violette Isomere (69) schon auf der Al_2O_3 Säule in das gelbe (70) umwandelt. Zur Vermeidung dieser Umwandlung erwies es sich als zweckmäßig, relativ kurze Al_2O_3 Säulen zu verwenden.

69: Schwarz-violette Kristalle, ab 95° Zers.; aus Isopropylalkohol. Ausb. 14%.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2)

Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.73
Gef. C 63.25 H 5.16 N 14.67

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1660 und 1560/cm.

λ max. 510 mμ, log.ε = 3.59; 330 mμ, log.ε = 3.82; 266 mμ, log.ε = 4.24 (in Methanol).

70: Gelbe Kristalle, Schmp. 169-170° (Zers.), aus Isopropylalkohol. Ausb. 22%.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2)

Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.73
Gef. C 63.27 H 5.52 N 14.33

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1640 und 1575/cm.

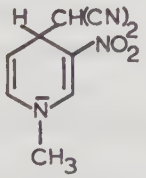
max. 420 mμ, log.ε = 3.95 (in Methanol)

b) Man trägt 1.2 g 93 unter Rühren in eine eisgekühlte Lösung von 0.8 g Natriumborhydrid in 80 ml Methanol ein. Nach 10 Min. giesst man das tiefgefärbte Reaktionsgemisch in 40 ml Wasser/CH_2Cl_2 (1:1) und schüttelt kräftig um. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch 2 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und verfährt weiter wie im Versuch Nr.29a angegeben.

69: Ausb. 69%; 70: Ausb. 5%.

30. **Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von N-Methyl-3-nitro-pyridiniumjodid (62) mit CH-aciden Verbindungen (Malodinitril, Cyanessigester, Malonsäuredimethylester, Malonsäure-diäthylester, Benzoylacetonitril und 1-Indanon) in Gegenwart von Alkoholat:** In eine Lösung von 0.1 g 62 und der äquivalenten Menge der CH-aciden Komponente in 10 ml Methanol gibt man unter Rühren eine Lösung von 0.086 g Natrium in wenig Methanol. Nach ca. 45 Min. wird das Reaktionsgemisch in ca. 60 ml Methylenchlorid/Wasser (1:1) eingegossen und durchgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus den bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Ein in einigen Fällen öliger Rückstand wird durch Zugabe von wenig Methanol oder Aethanol bei 0° zur Kristallisation gebracht.

31. 2-(1,4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malonitril (115)



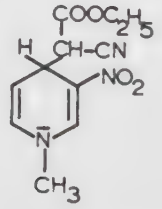
Gelbe Kristalle, Schmp. 146-151° (Zers.), aus Acetonitril/Dimethylformamid (3:1). Ausb. 40%.

$C_9H_8N_4O_2$ (204.2)
Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44
Gef. C 53.24 H 4.16 N 27.82

Im IR-Spektrum (KBr) Bande bei 2250/cm

λmax 380 mμ, log.ε = 4.02; 220 mμ, log.ε= 3.81 (in Methanol

32. 2-Cyano-2-(1.4-dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-essigsaure-äthyl-ester (116)



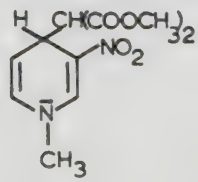
Gelbe Kristalle, Schmp. 145-147°(Zers.), aus Aethanol.

Ausb. 68%.
$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.2)
Ber. C 52.58 H 5.21 N 16.72
Gef. C 52.32 H 5.31 N 16.50

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 2220 und 1715/c,

λmax 380 mμ, log.ε= 4,38 (in Methanol)

33. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malonsäure-dimethyl-ester (117)



Gelbe Kristalle, Schmp. 107-110°, aus Isopropylalkohol.

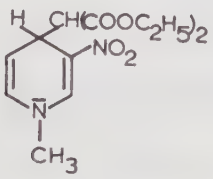
Ausb. 62%.

$C_{11}H_4N_2O_6$ (270.2)

Ber. C 48.88 H 5.22 N 10.36
Gef. C 49.34 H 5.48 N 10.05

Im IR-Spektrum (KBr) Bande bei 1730/cm

34. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-malonsäure-diäthyl-ester (118)



Gelbe Kristalle, Schmp. 122-124°, aus Tetrachlorkohlenstoff.

Ausb. 79%.

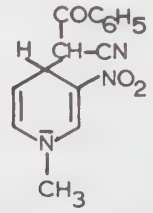
$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.3)

Ber. C 52.34 H 6.08 N 9.39
Gef. C 52.10 H 6.20 N 9.67

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 1720 und 1750/cm

λ max 380 mμ, log.ε= 3.56; 280 mμ, log.ε= 3.27; 230 mμ, log. ε= 3.32 (in Methanol)

35. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-3-oxo-3-phenyl-propionitril (119)



Gelbe Kristalle, Schmp. 120-124° (Zers.), aus Essigester.

Ausb. 42%.

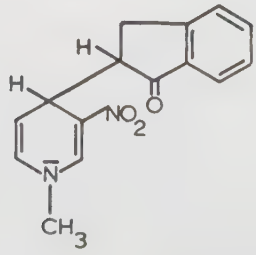
$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283.3)

Ber. C 63.59 H 4.62 N 14.83

Gef. C 63.69 H 4.87 N 14.41

Im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 2250 und 1685/cm.

36. 2-(1.4-Dihydro-N-methyl-3-nitro-4-pyridyl)-indan-1-on (120)



Gelbe Kristalle, Schmp. 175-180° (Zers.) Zur Reinigung wird in wenig Methylenchlorid gelöst und dann bis zur Kristallisation mit Tetrachlorkohlenstoff versetzt.

Ausb. 60%.

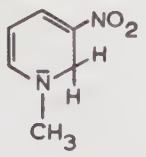
$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270.3)

Ber. C 66.65 H 5.22 N 10.36

Gef. C 66.19 H 5.09 N 10.75

Im IR-Spektrum (KBr) Bande bei 1695/cm.

37. N-Methyl-3-nitro-1.2-dihydro-pyridin



Man löst 0,2 g 62 in ca. 15 ml Wasser und fügt unter Eis=kühlung und Rühren 0.03 g Natriumborhydrid in wenig Wasser hinzu. Anschliessend wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über K_2CO_3 getrock=net und i.Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird i.Vak. bei ca. 70° und 16 Torr sublimiert.

Rote Kristalle, Schmp. 117-122°, aus CCl_4.

Ausb. 8%.

$C_6H_8N_2O_2$ (140.1)

Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99
Gef. C 51.31 H 5.52 N 19.84

Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 Spektrographen, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer Spektrophotometer INFRACORD 257 aufgenommen. Die Absorptionsmessungen wurden mit einem Spektralphotometer PMQ II der Firma Zeiss ausge=führt.

Diese Arbeit wurde im Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/L. und im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr.Theodor Severin und
Herrn Professor Dr.Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die großzügige Förderung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. Th.Severin und Herrn Professor Dr.H.-D.Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Herr Professor Dr.L. Hörhammer, Direktor des Institutes für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, ermöglichte mir die Aufnahme der NMR-Spektren in seinem Institut. Hierfür bin ich Herrn Professor Dr.L.Hörhammer zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 22. Februar 1937 wurde ich in Berlin geboren.
Das Abitur legte ich am 7. März 1957 im Düsseldorfer Lessing-Gymnasium ab. Die zweijährige Praktikantenzeit beendete ich mit dem Pharmazeutischen Vorexamen im März 1959 und begann mit dem Studium der Pharmazie im Winter-Semester 1959/60 an der Philipps-Universität in Marburg/lahn. Das pharmazeutische Staatsexamen bestand ich im Oktober 1962; danach war ich in einer Düsseldorfer Apotheke ein Jahr als Kandidat beschäftigt.
An der vorliegenden Dissertation arbeite ich seit Mai 1964 unter Anleitung von Herrn Prof.Dr. Th.Severin und Herrn Professor Dr. H.-D.Stachel.

Im November 1965 folgte ich meinen Lehrern nach München und bekam die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität übertragen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Dimroth, Gompper, Huisgen, Mahr, Mayr, Severin, Stachel und Walcher.